

ELEKTROLYTE BEI PARAPROTEINÄMIEN

WILHELM TRINKL

1975

Aus der 1. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Schwiegk)

ELEKTROLYTE bei PARAPROTEINÄMIEN
(MORBUS KAHLER und MORBUS WALDENSTRÖM)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München vorgelegt

von
Wilhelm Trinkl
aus
Nürnberg
1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

1. Berichterstatter: Prof.Dr.med.H.Schwiegk,
Dr.med.Kh.R.Koczorek
2. Berichterstatter: Prof.Dr.med.E.Buchborn
Dekan: Prof.Dr.W.Spänn

Tag der mündlichen

Prüfung:

4.Februar 1975



Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Dr. med. Kh. R. Koczorek

in den Laboratorien der 1. Medizinischen Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. H. Schwiegk) in der Zeit von Juni 1969 bis Dezember 1971 mit Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Herrn Dr. Koczorek sage ich gerne herzlichen Dank; er ermöglichte mir in angenehmer Atmosphäre eine freie Arbeitsweise; er unterstützte mich unermüdlich mit Rat und Tat in jeder Phase dieser Arbeit.

Besonderen Dank spreche ich auch Herrn PD Dr. A. Fateh-Moghadam aus, der uns die Seren seiner Paraproteinämiepatienten für die Untersuchungen überlassen hat und stets hilfreich zur Verfügung stand.

Herrn Dr. R. Lamerz möchte ich an dieser Stelle für seinen Rat bei statistischen Fragen ebenso herzlich danken.

Mein Dank gilt Frau Hanna Grohmann für ihre freundliche geduldige Einführung in die Meßmethoden. Insbesondere danke ich Frl. Dr. G. Rindfleisch; sie half in anregenden Diskussionen mit, manche Schwierigkeiten zu überwinden und treffendere Formulierungen zu finden.

Herrn Professor Dr. H. Schwiegk sei dafür gedankt, daß ich in den Laboratorien seiner Klinik arbeiten konnte.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG UND FORMULIERUNG DER AUFGABE	1
1.1. Einleitung	1
1.2. Formulierung der Aufgabe	5
2. METHODISCHER TEIL	7
2.1. Auswahl der Patienten	8
2.2. Serumgewinnung und -aufbewahrung	11
2.3. Erythrozytenelektrolyte	12
2.4. Wasser und Glasgeräte	12
2.5. Meßmethoden	13
2.5.1. Gesamteiweißkonzentration	13
2.5.2. Paraproteine	13
2.5.2.1. Papierelektrophorese	13
2.5.2.2. CAF-Elektrophorese	13
2.5.2.3. Immunelektrophorese	13
2.5.2.4. Ouchterlony-Diffusionstest	13
2.5.3. Serum- und Erythrozytenelektrolyte	13
2.5.3.1. Natrium, Kalium und Calcium	14
2.5.3.2. Magnesium	15
2.5.3.3. Chlorid	15
2.6. Kontrollserum	15
2.7. Statistische Methoden zur Beschreibung und Auswertung der Daten	21
3. ERGEBNISSE	24
3.1. Serumelektrolyte bei Paraproteinämien	24
3.1.1. Calcium	24
3.1.2. Chlorid	28
3.1.3. Natrium	29
3.1.4. Kalium	30
3.1.5. Magnesium	31

	<u>Seite</u>
3.2. Erythrozytenelektrolyte bei Para- proteinämien	35
3.2.1. Natrium	35
3.2.2. Kalium	36
3.2.3. Magnesium	36
3.3. Eiweißfraktionen	37
3.4. Beziehungen zwischen Elektrolyten und Proteinen im Serum	37
3.4.1. Elektrolyte und Gesamteiweiß	38
3.4.2. Elektrolyte und Albumin	38
3.4.3. Elektrolyte und Paraproteine	38
4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	41
5. ZUSAMMENFASSUNG	46
6. TABELLARISCHER ANHANG	51
6.1. Urmaterial (Einzeldaten)	52
6.2. Häufigkeitsverteilungen und sta- tistische Kennzahlen	67
7. LITERATUR	78
8. LEBENSLAUF	90

EINLEITUNG UND FORMULIERUNG DER GESTELLTEN AUFGABE

1.1. EINLEITUNG

Paraproteinämien vom Typ des M. Kahler und des M. Waldenström sind monoklonale Gammopathien, das heißt, sie lassen sich auf eine maligne Proliferation eines einzigen immunglobulinbildenden Zellklones des lympho-plasmo-retikulären Systems zurückführen. Die von einem solch entarteten Zellklon *excessiv* gebildeten Immunglobuline haben eine normale Struktur und sind aus je zwei identischen Schwer- und Leichtketten aufgebaut. Dabei werden fünf klassenspezifische Schwerekettentypen unterschieden, und zwar eine alpha-, delta-, epsilon-, gamma- und μ -Kette. Die Klassen nennt man demgemäß IgA, IgD, IgE, IgG und IgM. Die Leichtketten werden unterteilt in einen kappa- und einen lambda-Typ, welche bei jeder Klasse vorkommen, so daß sich zehn Kombinationen ergeben.

Bei M. Kahler (Synonyme: M. Rustizki, Plasmozytom, maligne Plasmozytose, *Myelom*, Myelomatose, multiples und generalisiertes Myelom) werden IgA, IgG oder selten IgD und IgE gefunden. Eine Sonderform des M. Kahler ist das Bence-Jones-Plasmozytom, bei dem lediglich paraproteinämische Leichtketten nachgewiesen werden können. Bei M. Waldenström (Synonym: Makroglobulinämie) wird nur IgM gebildet.

Diese Paraproteinämien können medullär und extramedullär, solitär und multipel auftreten. Uns interessierten hier nur Patienten mit nachgewiesenem medullären Befall. Da aber niemals mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, ob nicht zufällig bei einer Biopsie ein isolierter Herd anpunktiert wurde,

kann eine endgültige Zuordnung nur durch eine Sektion erfolgen. Da andererseits solitäre Myelome ausgesprochen selten sind - WILTSHAW (1971) zählte in der Weltliteratur 77 Fälle - nahmen wir für unsere Patienten, soweit kein Sektionsprotokoll vorlag, einen generalisierten Knochenmarksbefall an.

Ein Hinweis: Der Gebrauch des Wortes "multiples Myelom" kann übrigens zu Mißverständnissen führen. Üblicherweise steht in der Literatur nämlich multiples Myelom für diffuses Myelom, bei dem solitäre Herde im Sinne von Osteolysen röntgenologisch, bioptisch oder autopsisch nachgewiesen worden sind; nur ausnahmsweise bedeutet multiples Myelom tatsächlich multiple solitäre Herde.

Ausführliche Beschreibungen des M. Kahler und des M. Waldenström haben DI GUGLIELMO (1955), OLMER et al. (1961), WALDENSTRÖM (1970), SNAPPER und KAHN (1971) und in jüngster Zeit erst FATEH-MOGHADAM (1971) gegeben.

Die Elektrolyte wurden bei diesen Erkrankungen in der Literatur bisher vergleichsweise wenig beachtet. So fanden wir

- k e i n e Angaben über die Konzentrationen von Natrium, Kalium und Magnesium in den Erythrozyten,
- nur s e h r w e n i g e Angaben über die Konzentrationen von Natrium, Kalium, Magnesium und Chlorid im Serum, und vor allem
- auffallend w i d e r s p r ü c h l i c h e Angaben über die Serum-Calcium-Konzentration.

Die Mehrzahl der Angaben wurden über das Serum-Calcium gemacht. BAYRD und HECK (1947) z.B. beobachteten in 68 % ihrer Fälle (n=41) eine H y p e r c a l c ä m i e. SCHMUTZIGER und FLURY (1962) hingegen berichteten von

einer Hypercalcämie in nur 49 % ihrer Fälle und einer Hypocalcämie in immerhin 14 % ihrer Fälle (n=43). Weitere Angaben über das Verhalten des Serum-Calciums bei Myelompatienten sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Abgesehen von manchen unpräzisen Angaben schwanken die Prozentzahlen in einem Bereich zwischen 10,5 % und 68 %. Über extrem hohe Calciumwerte im Serum haben nur wenige Autoren berichtet: ALLARD und LEFEBVRE (1959), MERIGAN und HAYES (1961), OLMER et al. (1961), BROWN und BUTTLE (1964).

Da die Konzentrationsänderung einer Ionenart zwangsläufig Veränderungen der Konzentrationen der übrigen Serumelektrolyte auslöst, interessieren uns auch Angaben über die Serumkonzentrationen von Chlorid, Natrium, Kalium und Magnesium bei Paraproteinämien. Wir konnten jedoch nur spärliche Daten hierzu in der Literatur finden.

Die Chloridkonzentrationen weisen nach Einzelbeobachtungen (19; 36; 39; 48; 73; 96), keine Besonderheiten auf.

Hyponatriämien wurden von FRICK et al. (1966) in 8 von 33 Fällen und in einem Einzelfall von KAUFMANN (1965) beschrieben. Bei 2 der 8 Patienten von FRICK et al. (1966) lag zusätzlich noch eine Hypochlorämie vor (? Kochsalzmangel). FRICK et al. (1966) versuchten die Hyponatriämie ihrer Patienten durch die Hyperproteinämie zu erklären: Paraproteine bedingen eine Gesamteiweißhöhung und verdrängen auf Grund ihrer gegenüber normalen Proteinen mehr kationischen Qualität andere Kationen, vor allem das Natrium aus dem Serum. Über den Verbleib des Natriums sagen diese Autoren nichts aus.

Klasse	%-uale Häufig- keit	Patient. -zahl n	Nr. der Lit. stelle	Autor/Jahr
Hypocalcämie	14	43	108	Schmutziger u. Flury (1962)
"	2-3	?	25	Drivsholm (1964)
Hypercalcämie bei Diagnose	10,5	48	54	Hoogstraten et al. (1969)
"	11	103	120	Waldenström (1970)
"	12	51	77	Morell et al. (1970)
"	20	?	87	Olmer et al. (1961)
"	20	?	24	Di Guglielmo (1955)
"	20	160	120	Waldenström (1970)
"	25	36	71	Mandema (1956)
" >6 mval/l	35	85	111	Snapper et al. (1953)
"	39	104	115	Talerman (1969)
" >5,5 mval/l	39	36	16	Carson et al. (1955)
"	43	76	8	Bentzel et al. (1964)
"	49	43	108	Schmutziger u. Flury (1962)
"	50	?	112	Snapper u. Kahn (1971)
" >5,5 mval/l	50	36	67	Lichtenstein u. Jaffe (1947)
" >5,5 mval/l	53	45	1	Adams et al. (1949)
" >6 mval/l	67	6	40	Gutman et al. (1936)
" >5,5 mval/l	68	41	6	Bayrd u. Heck (1947)

Tabelle 1: Literaturangaben über die Häufigkeit einer Hypo- bzw. Hypercalcämie unter jeweils n Beobachtungen bei Myelompatienten. Nicht von allen Autoren wurden Angaben darüber gemacht, bei welchem Grenzwert eine Hypo- bzw. Hypercalcämie angenommen worden war. Ein ? in der Tabelle bedeutet, daß die Autoren kein n angegeben haben.

Die Kaliumkonzentrationen waren meist unauffällig, doch haben DAMMACCO et al. (1969) und auch HEALY (1963) stark erhöhte Werte gemessen.

Die Serumkonzentration von Magnesium wurde unseres Wissens bei Makroglobulinämien noch nicht gemessen; sie wurde jedoch bestimmt bei zwei Myelompatienten von MERIGAN und HAYES (1961) und bei einem Myelompatienten von HEALY (1963). Diese Autoren gaben ihren Normalbereich nicht an, so daß wir aus den Zahlen allein nicht schließen können, ob es sich um normale Werte handelte oder nicht.

Wir fanden in der Literatur wiederholt die Meinung vertreten, daß die Magnesiumkonzentration bei Myelom oft beträchtlich erniedrigt sei, wobei zumeist auf WEISSENBACH und LIEVRE (1948) verwiesen wurde. Diese Literaturstelle konnten wir selbst nicht einsehen.

SNAPPER und KAHN (1971) fanden bei einem ihrer Patienten einen erhöhten Magnesiumspiegel; dieser Patient hatte neben einem Myelom auch eine Leberzirrhose mit terminalem Aszites. Leberkrankheiten allein gehen jedoch eher mit erniedrigten Magnesiumwerten im Serum einher.

WALDENSTRÖM (1970) vermutete auf Grund neuropsychiatrischer Untersuchungen einen gestörten Magnesiumspiegel bei Myelom; WALDENSTRÖM gibt jedoch über die Richtung dieser Störung keine Auskunft.

1.2. FORMULIERUNG DER AUFGABE

Wie aus der Einleitung (1.1.) unschwer zu erkennen ist, läßt sich eine sichere Aussage über das Verhalten der

Elektrolyte bei Paraproteinämien nicht ableiten, nicht zuletzt auch, weil die Mehrzahl der Autoren sich mit dem Serum-Calcium bei Paraproteinämien beschäftigt haben unter Vernachlässigung der übrigen Elektrolyte Natrium, Kalium, Chlorid und Magnesium. Über die letztgenannten Elektrolyte sind tatsächlich nur wenig Informationen aus der Literatur herauszufiltern.

Es sollte daher die Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein:

- 1 Aus dem großen Patientengut der Klinik von mehr als 700 Paraproteinämien (Labor PD Dr. A. FATEH-MOGHADAM) eine repräsentative Stichprobe zu entnehmen und die Repräsentativität der Stichprobe mit statistischen Mitteln zu sichern.
- 2 Die so gewonnenen Seren sollten auf ihre Konzentrationen an Calcium, Natrium, Kalium, Magnesium und Chlorid untersucht werden.
- 2 Bei während der Untersuchungszeit neu eingetretenen Patienten sollten neben den Serum-Elektrolyten auch die Erythrozyten-Konzentrationen von Natrium, Kalium und Magnesium festgestellt werden.
- 4 Die so gewonnenen Resultate sollten als Tabellen übersichtlich dargestellt werden, zusammen mit den vom Eiweißlabor zur Verfügung gestellten differenzierten proteinanalytischen Befunden.
- 5 Die Ergebnisse sollten mit statistischen Methoden untersucht werden, d.h. es sollten statistische Kennzahlen aus den ungruppierten Daten errechnet werden, und zwar $\bar{x}$, s , $s_{\bar{x}}$, V (%), Extrembereich, R/s - Quotient, Schiefe- und Wölbungsmaße.

- 6 Die Daten sollten anschließend gruppiert und daraus Häufigkeitsverteilungen entsprechend der immunologischen Diagnose erstellt werden.
- 7 Die Häufigkeitsverteilungen und statistischen Kennzahlen sollten zusammen in Tabellenform dargestellt werden.
- 8 Die Daten sollten schließlich auf eventuell bestehende Abweichungen vom Normalwertbereich der einzelnen Elektrolyte gesichtet werden unter Berücksichtigung einer statistischen Sicherung der Unterschiede.
- 9 Die Daten sollten ferner daraufhin gesichtet werden, ob Unterschiede in den Elektrolytverteilungen zwischen den jeweiligen Immunklassen zu erkennen waren.
- 10 Zuletzt sollten die eigenen Ergebnisse auf dem Hintergrund der Literaturbefunde diskutiert werden.

2. METHODISCHER TEIL

Da wir uns nur bekannter und erprobter Meßmethoden bedienten, erwähnen wir hier jeweils nur die geringfügigen Modifikationen, die wir vorgenommen haben. Im wesentlichen hielten wir uns dabei jedoch an die Arbeits- und Meßvorschriften der Firma Zeiss und verwendeten Standardlösungen der Firma Merck, Darmstadt. - Beim Abschnitt "Auswahl der Patienten" wurden die Ergebnisse in Vorwegnahme mit eingearbeitet, da die Repräsentativität der untersuchten Stichprobe eine der Voraussetzungen dieser Arbeit war.

2.1. AUSWAHL DER PATIENTEN

Um sicherzustellen, daß das von uns untersuchte Patientenkollektiv ($n = 146$) als repräsentativ für die von ZYDEK (1970) und FATEH-MOGHADAM (1971) untersuchte Gesamtpopulation angesehen werden kann, haben wir unsere Stichprobe mit dieser Gesamtpopulation in den folgenden Merkmalen verglichen:

- a) -Häufigkeit von IgM-, IgA-, IgG-, Bence-Jones (= BJ) - und Doppelparaproteinämien (= DP) im Gesamtkollektiv von ZYDEK (1970) bzw. FATEH-MOGHADAM (1971) und in der von uns gezogenen Stichprobe; s. Tabelle 2.1.
- b) -Häufigkeit der kappa -Leichtketten in den IgM-, IgA- und IgG-Untergruppen im Gesamtkollektiv von ZYDEK (1970) bzw. FATEH-MOGHADAM (1971) und in der von uns gezogenen Stichprobe; s. Tabelle 2.2.

Die zu widerlegende Nullhypothese lautet demnach: Die Verteilung der unter 2.1.a. und 2.1.b. genannten Merkmale in der Stichprobe ist gleich der Verteilung dieser Merkmale in der Gesamtpopulation, oder mit anderen Worten, die relativen Häufigkeiten der einzelnen Merkmale sind in Stichprobe und Gesamtpopulation gleich. Das Signifikanzniveau für die Ablehnung der Nullhypothese wurde auf $\alpha = 0,05$ für die zweiseitige Fragestellung festgelegt. Ein zu kleines α , etwa $\alpha = 0,01$ und kleiner würde ein zu langes, d.h. unberechtigtes Festhalten an der Nullhypothese (Fehler 2. Art!) bedeuten.

Geprüft wurde die Nullhypothese mit dem χ^2 - Test über eine 2×5 - Tafel und über 4 - Felder - Tafeln.

Die Ergebnisse der statistischen Tests, die in den Tabellen 2.1. bis 2.2.3. zusammengefaßt dargestellt sind, zeigen, daß die Nullhypothese auf dem 5 % - Signifikanzniveau nicht abgelehnt werden kann.

Die Beobachtungen sind also mit der Nullhypothese zu vereinbaren. Das bedeutet, daß die von uns gezogene Stichprobe als repräsentativ für die Gesamtpopulation von ZYDEK (1970) bzw. FATEH-MOGHADAM (1971) gelten kann.

	IgM	IgA	IgG	BJ	DP	Σ
n_1	111	138	537	29	11	826
n_2	25	32	83	2	4	146
Σ	136	170	620	31	15	972
				$\chi^2_4 = 7,803; E = 2,25$		
				$0,10 > 2p > 0,05$		

Tabelle 2.1.

Vergleich der Stichprobe ($= n_2$) mit dem als Gesamtpopulation betrachteten Kollektiv von ZYDEK (1970) ($= n_1$) in den fünf Merkmalen ($=$ Häufigkeiten) IgM, IgA, IgG, BJ ($=$ Bence Jones - Paraproteinämie) und DP ($=$ Doppelparaproteinämie).

IgM			
	k-Lk	l-Lk	Σ
n_1	60	13	73
n_2	13	3	16
Σ	73	16	89
$\chi^2_1 = 0,0732(\text{korrig})$			
$E = 0,288$			
$0,80 > 2p > 0,70$			

Tabelle 2.2.1.

IgA			
	k-Lk	l-Lk	Σ
n_1	57	50	107
n_2	11	18	29
Σ	68	68	136
$\chi^2_1 = 2,1475$			
$E = 14,5$			
$0,20 > 2p > 0,10$			

Tabelle 2.2.2.

IgG			
	k-Lk	l-Lk	Σ
n_1	264	157	421
n_2	52	29	81
Σ	316	186	502
$\chi^2_1 = 0,0646$			
$E = 30$			
$0,80 > 2p > 0,70$			

Tabelle 2.2.3.

Vergleiche der untersuchten Stichprobe ($= n_2$) mit dem als Gesamtpopulation betrachteten Kollektiv ($= n_1$) von ZYDEK (1970) bzw. FATEH-MOGHADAM (1971) in den Merkmalen ($=$ Häufigkeiten) der kappa- und lambda- Leichtketten jeweils bei den Untergruppen IgM-, IgA- und IgG- Paraproteinämien.

In den Tabellen 2.1. bis 2.2.3. bedeuten:

- n_1 = Fallzahl des Gesamtkollektives mit dem Merkmal,
- n_2 = Fallzahl der Stichprobe mit dem Merkmal,
- Σ = Summe der Zeilen bzw. der Spalten,
- χ^2 = Prüfgröße,
- E = minimaler Erwartungswert,
- $2p$ = Wahrscheinlichkeit für das zufällige Auftreten der berechneten Prüfgröße bei zweiseitiger Fragestellung unter der Nullhypothese,
- k-Lk = kappa- Leichtketten,
- l-Lk = lambda- Leichtketten,
- (korrig) = korrigierter Wert nach Yates.

2.1.1. ALTER DER PATIENTEN

Wir ermittelten das Alter der Patienten zur Zeit der Blutabnahme, wobei wir ein angefangenes Lebensjahr, von dem mehr als sechs Monate verflossen waren, berücksichtigten.

Wir fanden bei 110 Myelompatienten ein Durchschnittsalter von 62,7 Jahren und von 62 Jahren bei 24 Makroglobulinämiepatienten; s. Tabelle 20. 57 % aller Patienten waren zwischen 58 und 73 Jahren alt.

2.2 SERUMGEWINNUNG UND -AUFBEWAHRUNG

Es wurde an Vormittagen venöses Blut nach kurzer Stauung in Zentrifugengläser einheitlicher Größe (15 cm^3 , $\varnothing 15\text{ mm}$) aufgefangen. Die Gerinnung wurde in 13 Fällen, s. Tabelle 16., durch Liquemin (Hoffman-La-Roche), 2 Tropfen/ca. 10 ml Blut verhindert. Es wurden hier also Plasmakonzentrationen der Elektrolyte gemessen. Sooft wir in dieser Arbeit von Serumkonzentrationen sprechen, müßte demnach hinzugefügt werden: bzw. Plasmakonzentrationen, sofern die Gerinnung verhindert wurde.

Die unterschiedslose Verwendung von Plasma- und Serumwerten gilt als zulässig. Nach RICHTERICH (1968) ist es unwahrscheinlich, daß bei den üblichen Routine-Bestimmungen mit Serum und Plasma wesentlich verschiedene Resultate für die Elektrolytkonzentrationen erhalten werden.

Das Blut wurde stets binnen einer Stunde nach Entnahme 20 Minuten lang bei 5000 U/Min zentrifugiert.

Unmittelbar nach dem Zentrifugieren wurde das Serum abgehoben und bis zur Weiterverarbeitung bei -24°C aufbewahrt.

2.3. ERYTHROZYTENELEKTROLYTE

Zur Bestimmung intraerythrozytärer Natrium- Kalium- und Magnesiumkonzentrationen verfahren wir im Prinzip nach der von RIECKER (1957) angegebenen Vorschrift. Hierbei werden nach dem Zentrifugieren das Plasma und die oberste Erythrozytenschicht abgehebert und anschließend mit einer Vollpipette 1 ml Erythrozytenmasse vom Grund des Zentrifugenröhrchens angesaugt. Dieses Erythrozytenvolumen läßt man in einen 20 ml-Kolben auslaufen und spült die Pipette öfters mit Wasser nach, solange bis an der Pipettenwand keine Erythrozytenreste mehr zu erkennen sind.

Der sog. Analysenfehler durch beigemischtes Plasma beträgt nach RIECKER (1957 und 1959) im Mittel 2,28 Vol. % ($s = \pm 0,44$). Dabei ergeben sich normalerweise nur geringe Schwankungen des Natrium- und Kaliumgehaltes in den Erythrozyten (Na: $\pm 0,3$ mval/l; K: $\pm 0,96$ mval/l). Wesentlich bei diesem Vorgehen ist, daß man die Erythrozyten innerhalb von 15 Minuten nach der Entnahme verarbeitet.

2.4. WASSER und GLASGERÄTE

Wir verwendeten für alle Arbeitsgänge demineralisiertes Wasser mit einer Leitfähigkeit von 0,1 - 0,2 mikroSiemens, dem zur Oberflächenentspannung 0,5 g/l Netzmittel der Firma Carl Zeiss zugesetzt wurde.

Die Glasgeräte (Messkolben, Zylinder, Pipetten etc.) wurden mit Chromschwefelsäure und Extran (Merck) gereinigt und mit demineralisiertem Wasser nachgespült.

6. MESSMETHODEN

- 5.1. Die Gesamteiweißkonzentration im Serum wurde mit Hilfe der sogen. Biuretreaktion (nach T. E. WEICHSELBAUM, Amer. J. Clin. Path. 10 (1946) 40) gemessen. Im Gegensatz zu anderen stickstoffhaltigen Verbindungen (z.B.: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure) geben Proteine und Peptide in alkalischer Lösung mit Kupferionen einen violetten Farbkomplex. Die so erhaltenen, reproduzierbaren Ergebnisse stimmen gut mit der Kjeldahl-Methode überein.
- 5.2. Zur Identifizierung der Paraproteine wurden die folgenden Verfahren benutzt:
- 5.2.1. Papierelektrophorese (nach W. GRASSMANN und K. HANNIG, Naturwissenschaften 37 (1959) 496),
- 5.2.2. Cellulose-Acetat-Folien (CAF)- Elektrophorese in der Boskamp-Mikrophor-Kammer als Mikroverfahren (A. v. ORIOL-BOSCH und K. D. VOIGT, Klin. Wschr. 37 (1959) 758),
- 5.2.3. Immunelektrophorese nach der Methode von P. GRABAR und C. A. WILLIAMS (Biophys. Biochem. Acta 10 (1953) 193) in der Modifikation von J. J. SCHEIDEGGER (Int. Arch. Allergy 7 (1955) 193) als Mikroverfahren,
- 5.2.4. Ouchterlony-Diffusionstest (Ö. OUCHTERLONY, Progr. Allergy 5 (1958) 1).
- 5.3. Serum- und Erythrozytenelektrolyte
Über die Problematik der Flammenphotometrie unterrichten vor allem MAC INTYRE (1961) und HAHN (1971),

sowie die Autoren unter den Nummern 2; 7; 53; 90; 104; 114.

Die Endpunktbestimmung der einzelnen Elektrolyte erfolgte in den nachstehenden Verdünnungen:

Serum-Natrium =	1:100,
Serum-Calcium =	1: 20,
Serum-Kalium =	1: 20,
Serum-Magnesium =	1:10 bzw. 1: 20,
Erythrozyten-Natrium =	1:100,
Erythrozyten-Kalium =	1:100,
Erythrozyten-Magnesium =	1: 20.

Die Endkonzentrationen für Serum-Natrium und Serum-Kalium wurden direkt an entsprechenden Skalen abgelesen, ebenso für Serum-Calcium.

Für die Erythrozytenkonzentrationen von Natrium und Kalium wurden jeweils am Bestimmungstag neue Eichkurven erstellt.

Für das Serum- und Erythrozyten- Magnesium wurden ebenfalls am jeweiligen Bestimmungstag Eichwerte zu Beginn und am Ende der Meßserie erstellt, die als Grundlage der regressionanalytischen Berechnung der Magnesium-Werte dienten. Das letztgenannte Verfahren erlaubte eine sichere, reproduzierbare Bestimmung der Magnesiumkonzentrationen (s. Tabelle 4).

2.5.3.1. Die Elektrolyte Natrium, Kalium (Serum- und Erythrozytenkonzentrationen) und Calcium wurden in der heute üblichen Weise flammenphotometrisch unter Benutzung des Zeiss-Gerätes PF 5 (Azetylen-Luft-Flamme) gemessen.

- 5.3.2. Magnesium wurde mit Hilfe des Zeiss-Gerätes PMQ 2 (Sauerstoff-Wasserstoff-Flamme) über die sog. Atomabsorption bestimmt.

Das Gerät PMQ war ausgestattet mit einem Monochromator und dem mit dem Direktzerstäuber integrierten Brenner FA 1.

- 5.3.4. Chlorid wurde merkurimetrisch unter Verwendung der Testpackungen von Merck, Darmstadt, bestimmt.

6. KONTROLL-SERUM

Die Genauigkeit der einzelnen Elektrolytbestimmungsmethoden wurde durch sogenannte Kontrollkarten unter Verwendung eines Labtrolstandards (DADE - Reagents Inc.) gewährleistet, der an jedem Meßtag in den entsprechenden, methodisch gegebenen Verdünnungen mitgeführt wurde. Lag das Analysenergebnis der Kontrollprobe außerhalb der vorgesehenen Grenzen, so wurden die Analysenergebnisse verworfen und nach Beseitigung der Fehlerursache erneut gemessen. Die Kontrollgrenzen wurden aus den Ergebnissen der Analysen des 11. - 20. Meßtages errechnet unter der Vorstellung, daß die Meßergebnisse dieser Tage engere Grenzen lieferten als die Analysenergebnisse der ersten 10 aufeinanderfolgenden Meßtage. Während der ersten 10 Meßtage mußte mit gewissen "Lerneffekten" gerechnet werden, die größere Streuungen ergaben. Die Meßergebnisse, die mit dem Labtrol-Standardserum erhalten wurden, sind mit ihren statistischen Kennzahlen im Vergleich mit den Ergebnissen, die vom Hersteller dieses Standardserums angegeben worden sind, in den Tabellen 3 und 4 einander gegenübergestellt. Die Variationskoeffizienten für Chlorid, Natrium und Calcium waren jeweils nicht größer als 3 %, wenn auch größer als die

Variationskoeffizienten, die aus den Angaben für das Referenz-Serum errechnet wurden. Für Kalium ergab sich aus unseren Meßergebnissen ein Variationskoeffizient von 2,2 %, während sich aus den Daten des Lab-trol-Standards ein größerer Variationskoeffizient, nämlich von 2,72 % errechnen ließ.

Auffallend ist, daß der Variationskoeffizient des Lab-trol-Standards für Magnesium größer als 5 %, nämlich 6,25 % ($n = 1000$) war. Unsere eigenen Messungen ergaben für Magnesium im 1:10 verdünnten Standardserum bei $n = 34$ Werten einen Variationskoeffizienten von 4,9 %, hingegen aber im 1:20 verdünnten Standardserum bei $n = 41$ Werten einen Variationskoeffizienten von 7,4 % und im 1:40 verdünnten Standardserum bei $n = 38$ Werten einen Variationskoeffizienten von 8,5 %. Die Varianz nahm also mit zunehmender Verdünnung ebenfalls zu, ein Phänomen, das wir bisher nirgendwo für Magnesium beschrieben fanden. Daraus erklärt sich nach unserer Ansicht der Unterschied unserer Meßergebnisse zu den vom Hersteller des Kontrollserums angegebenen Werten.

Leider hat der Hersteller versäumt anzugeben, welchen Verdünnungen seine Meßergebnisse entstammen. Hierzu siehe unsere Abbildung 2 und Tabelle 4.

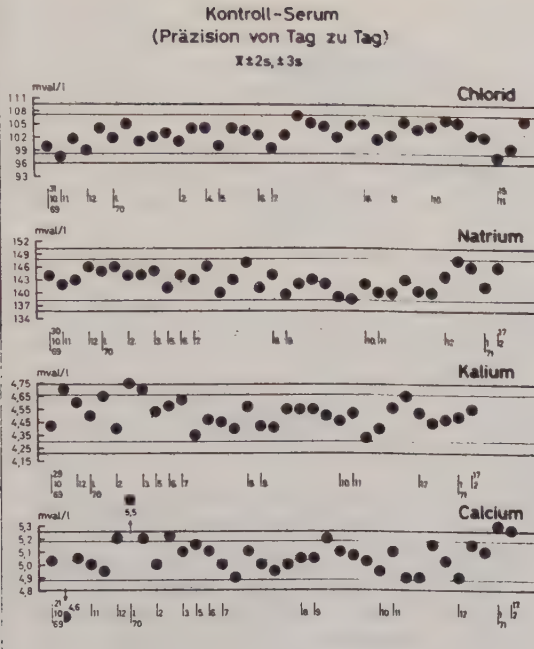


Abbildung 1: Kontrollkarte für die Ergebnisse der an den einzelnen Meßtagen durchgeführten Bestimmungen für Chlorid, Natrium, Kalium und Calcium, im Labtrol-Standardserum der Firma DADE - Reagents Inc.. Der erste und der letzte Meßtag unter den Kontrollkarten sind jeweils vollständig angegeben, die Zahlen zwischen diesen beiden Daten kennzeichnen lediglich die Monate (unterhalb der Monatszahl jeweils die Jahresangabe). Die einzelnen Tage innerhalb der Monate sind der Übersichtlichkeit halber nicht gekennzeichnet.

[Mg⁺⁺] im Kontroll - Serum
(Präzision von Tag zu Tag)
 $\bar{x} \pm 2s, \pm 3s$

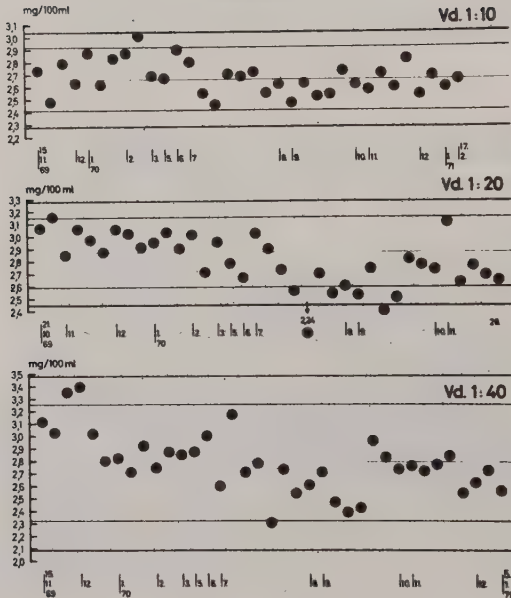


Abbildung 2: Kontrollkarten der Magnesiumbestimmung im 1:10, 1:20 und 1:40 verdünnten Labtrol-Standard-serum der Firma DADE - Reagents Inc.. Bezüglich des jeweiligen Datums der Bestimmung der Messungen gilt das unter Abb. 1 Gesagte. Aus der Abbildung ist zu entnehmen, wie mit zunehmender Verdünnung auch die Streuung der Meßwerte, d.h. letztlich der Variationskoeffizient, zunimmt.

<u>Chlorid</u>		<u>Natrium</u>		<u>Kalium</u>		<u>Calcium</u>	
obere Kl-Grenze mval/l	f_i	obere Kl-Grenze mval/l	f_i	obere Kl-Grenze mval/l	f_i	obere Kl-Grenze mval/l	f_i
98	2	138	1	4,37	2	4,92	5
99	4	139	2	4,42	6	4,97	3
100	3	140	5	4,47	5	5,02	7
101	9	141	3	4,52	5	5,07	5
102	6	142	6	4,57	8	5,12	6
103	5	143	5	4,62	3	5,17	3
104	12	144	6	4,67	2	5,22	4
105	6	145	2	4,72	1	5,27	1
106	5	146	5	4,77	1	5,32	1
107	2	147	1				
108	1						
b	1	1		0,05		0,05	
$x_{\max}$	108	147		4,75		5,30	
$x_{\min}$	97,5	137,5		4,33		4,60	
n	55	36		33		36	
R/S	4,200	3,958		4,200		4,667	
$\bar{x}$	102,8	142,6		4,51		5,06	
s	2,5	2,4		0,10		0,15	
V(%)	2,4	1,7		2,2		3,0	
LABTROL Soll: $\bar{x}$	100,0	145,0		4,6		5,04	
s	0,7	1,0		0,125		0,075	
n	1000	1000		1000		1000	
V(%)	0,7	0,69		2,72		1,49	

Tabelle 3: Gruppierte Meßergebnisse eines LABTROL-Standard-Kontrollserums für Chlorid, Natrium, Kalium und Calcium. Häufigkeitsverteilungen mit statistischen Kennzahlen. Es bedeuten: f_i = Klassenhäufigkeit, b = Klassenbreite, $x_{\max}$ und $x_{\min}$ = Extremwerte, n = Fallzahl, $\bar{x}$ = arithmetisches Mittel, s = Standardabweichung, V(%) = Variationskoeffizient und R/S = Quotient aus Spannweite und Standardabweichung.

obere Klassengrenze mg/100 ml	Magnesium-Verdünnung		
	1/10	1/20	1/40
2,3		1	
2,4			2
2,5	3	1	2
2,6	8	5	5
2,7	12	6	2
2,8	5	10	11
2,9	5	5	7
3,0		4	3
3,1	1	7	2
3,2		2	2
3,3			
3,4			2
b	0,1	0,1	0,1
$x_{\max}$	3,01	3,14	3,39
$x_{\min}$	2,46	2,24	2,31
n	34	41	38
R/s	4,167	4,369	4,5378
$\bar{x}$	2,67	2,79	2,79
s	0,132	0,206	0,238
V(%)	4,9	7,4	8,5
LABTROL Soll: $\bar{x}$		2,4	
s		0,15	
n		1000	
V(%)		6,25	

Tabelle 4: Gruppierte Meßergebnisse eines LABTROL-Standard-Kontrollserums für Magnesium in den verschiedenen Verdünnungen (1/10, 1/20, 1/40). Häufigkeitsverteilungen mit statistischen Kennzahlen.

Es bedeuten:

b = Klassenbreite, $x_{\max}$ und $x_{\min}$ = Extremwerte, n = Fallzahl, $\bar{x}$ = arithmetisches Mittel, s = Standardabweichung V(%) = Variationskoeffizient und R/s = Quotient aus Spannweite und Standardabweichung.

2.7. STATISTISCHE METHODEN ZUR BESCHREIBUNG UND AUS-
WERTUNG DER DATEN

Als Grundlage der statistischen Auswertung dienten bekannte Standardwerke wie:

Wissenschaftliche Tabellen. 7. Auflage. Documenta
Geigy, Basel (1968); 1. revidierter Nachdruck (1969).

L. SACHS:

Statistische Auswertungsmethoden. 3. Auflage. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1972).

J. PFANZAGL:

Allgemeine Methodenlehre der Statistik II. 3. verbesserte Auflage; Sammlung Götschen, Band 747/747a.
Walter de Gruyter & Co., Berlin (1968).

W. A. WALLIS und H. V. ROBERTS:

Methoden der Statistik. rororo Taschenbuchausg. (1969).

L. CAVALLI - SFORZA:

Grundbegriffe der Biometrie. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1964).

G. FUCHS:

Mathematik für Mediziner und Biologen. Springer Verl., Berlin - Heidelberg - New York (1969).

E. KREYSZIG:

Statistische Methoden und ihre Anwendung. 3. Auflage. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen (1968).

Die folgenden Kennzahlen wurden jeweils aus den n ungruppierten Werten errechnet:

arithmetisches Mittel	$\bar{x}$
Standardabweichung	s
Standardabweichung des arithmetischen Mittels	$\frac{s}{\bar{x}}$
Variationskoeffizient (in Prozent)	V(%)
Quotient aus Spannweite u. Standardabweichung	R/s

Die Werte wurden sodann gruppiert, wobei ein auf eine Klassengrenze fallender Wert der unteren Klasse zugeschlagen wurde.

Da annähernde Normalverteilungen Voraussetzungen für parametrische Testverfahren (z.B. den Student-Test) sind, versuchten wir Abweichungen von der Normalität zu erkennen (abgesehen vom Wahrscheinlichkeitsnetz und Histogrammen) über

- 1 Symmetrietests, wie z.B. den sogen. Sign-Test (s. Geigy-Tabellen 1968/69 p. 162);
- 2 die Schiefe- und Wölbungsmaße a_3 und a_4 (bei adäquat großen n - Zahlen), ermittelt mit Hilfe der Potenzmomentmethode;
- 3 den R/s - Quotienten nach dem Verfahren von DAVID und Mitarbeitern (1954) bei kleinen und mittleren Stichproben, von L. SACHS (1972) als "sehr elegantes Verfahren zur schnellen Prüfung einer Stichprobe auf Normalität" apostrophiert;
- 4 die exakte "Prüfung auf Nicht-Normalität mit dem χ^2 - Test (Geigy - Tabellen 1968/69, p. 165 oder auch nach SACHS 1972, p. 252/253).

Die Varianzen wurden auf Homogenität über den sogen. F-Test geprüft.

Soweit wir annähernde Normalverteilung annehmen konnten, verglichen wir Mittelwerte nach den bei SACHS (1972) angegebenen Formeln für den "Vergleich zweier Mittelwer-

te unabhängiger Stichproben aus angenähert normalverteilten Grundgesamtheiten."

Waren die Häufigkeiten nicht normalverteilt, verwendeten wir bei gruppierten Werten den Test nach KOLMOGOROFF und SMIRNOFF, bei ungruppierten Werten den U-Test nach WILCOXON, MANN und WHITNEY.

Relative Häufigkeiten prüften wir nach den bei SACHS (1972) angegebenen Anleitungen mit dem χ^2 -Test in verschiedenen Modifikationen, entweder aufgrund

-von Mehrfelder ($=K \cdot 2$)-Tafeln nach BRANDT - SNEDECOR, oder

-von Vierfelder-Tafeln, wenn notwendig mit der Kontinuitäts-Korrektur nach YATES.

Bei schwach besetzten Vierfelder-Tafeln bevorzugten wir den sog. exakten Test von FISHER für den Vergleich der Grundwahrscheinlichkeiten zweier Binominalverteilungen.

Zur Suche linearer Korrelationen normalverteilter Wertepaare und zur groben Information auch bei nicht-normalverteilten Werten errechneten wir die Regressionsgeraden, -gleichungen und die Korrelationskoeffizienten; bei durchwegs zweiseitiger Fragestellung wurden diese auf von Null unterschiedliche Signifikanz geprüft.

Wir verwendeten für das Signifikanzniveau die beiden üblichen Schreibformen, z.B. 1 % oder $p=0,01$.

Alle Berechnungen wurden mit Hilfe des Tischcomputers Programma 101 der Firma Olivetti GmbH unter Verwendung von selbsterstellten Programmen, bzw. von Programmen,

die von Herrn Dr. KOCZOREK oder Herrn Dr. LAMERZ mir zur Verfügung gestellt worden waren, durchgeführt.

3. E R G E B N I S S E

Die einzelnen Ergebnisse sind als sogen. U r m a t e - r i a l in den Tabellen 10.1 bis 10.13 zusammengefaßt dargestellt (s. Anhang 6.1.). Nähere Erläuterungen sind der gemeinsamen Legende dieser Tabellen zu entnehmen.

Die Daten des Urmaterials (Chlorid, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Gesamteiweiß, Serum-Albumin und M-Gradient) wurden unter Verwendung der sogen. Faustregel von STURGES (SACHS, 1972) für die Klassenbreite "b" klassifiziert, und zwar gesondert für IgM, IgA, IgG, alle Myelomfälle (= IgA und IgG und vier Doppelparaproteinämien und zwei Bence-Jones-Plasmozytome) und schließlich noch für die Summe aller Patienten mit Paraproteinämien (= Myelome und Makroglobulinämien).

Die sich so ergebenden H ä u f i g k e i t s v e r - t e i l u n g e n stellen die oberen Hälften der Tabellen 11 bis 20 im Anhang 6.2. dar.

In den unteren Hälften dieser Tabellen finden sich dann die s t a t i s t i s c h e n K e n n z a h l e n der einzelnen Kollektive bzw. Untergruppen.

3.1. SERUMELEKTROLYTE BEI PARAPROTEINÄMIEN

3.1.1. Calcium

Der Normalwertbereich unserer Klinik reicht von 4,5 - 5,5 mval/l. Verglichen mit diesen Grenzen fanden wir unter den 145 von uns untersuchten Patienten mit Paraproteinämie nur 4 Patienten (= 3 % der Fälle) mit erhöhtem Serumcalciumwerten. Die Werte von 71 Patienten

Norm- bereich	Elek- trolyt	Σ Myelome (=IgG + IgA + DP + BJ)				Paraprotein - Klasse								Σ Parapro- teinämien							
						IgG				IgA				IgM							
		n	-	NB	+	n	-	NB	+	n	-	NB	+	n	-	NB	+				
96-111	Chlorid	110	9	68	33	73	5	49	19	32	4	16	12	25	1	16	8	135	10	84	41
135-150	Natrium	117	23	71	23	79	17	40	22	32	5	26	1	25	0	22	3	142	23	93	26
3,8-5,0	Kalium	106	14	82	10	71	10	57	4	29	3	21	5	22	3	18	1	128	17	100	11
1,8-2,2	Magnesium	116	32	66	18	80	21	42	17	30	10	19	1	24	3	11	10	140	35	77	28
4,5-5,5	Calcium	121	56	61	4	83	42	39	2	32	14	17	1	24	14	10	0	145	70	71	4

Tabelle 5: Die Tabelle schlüsselt die jeweiligen Serum-Elektrolyt-Konzentrationen dahingehend auf, wieviele Neßwerte, von insgesamt jeweils n Werten, in den Normwertbereich ($= NB = \bar{x} \pm 2s$) fallen, wieviele darunter ($= -$) und wieviele darüber ($= +$) liegen.
Diese Aufschlüsselung erfolgt für die Paraprotein-Klassen IgG, IgA und IgM, für die Summe aller Myelome ($= IgG + IgA + 4$ Doppelparaprotein-ämien + 2 Bence-Jones-plasmozytome) und für die Summe aller Paraprotein-ämien ($= Myelome + IgM$).

%	Myelome		Paraprotein - Klasse						Paraproteinämien						
	-	+	-	NB	+	IgG	-	NB	+	IgM	-	NB	+		
Chlorid	8	62	30	7	67	26	13	50	38	4	64	32	7	62	30
Natrium	20	60	20	22	51	28	16	81	3	0	88	12	16	66	18
Kalium	13	77	9	14	80	6	10	72	17	14	82	5	13	78	9
Magnesium	28	57	16	26	53	21	33	63	3	13	46	42	25	55	20
Calcium	46	51	3	51	47	2	44	53	3	58	42	0	48	49	3

Tabelle 6: Die Tabelle zeigt für die jeweiligen Serum-Elektrolyt-Konzentrationen die gerundeten Prozentzahlen der Fälle auf, welche im Normbereich (=NB) liegen, welche darunter (= -) und welche darüber (= +) liegen.

Die Prozentzahlen gehen aus den in Tabelle 5 angeführten Absolutzahlen hervor.
Es wird unterschieden in die Paraprotein-Klassen IgG, IgA und IgM, sowie in die Summe aller Myelome (= IgG. + IgA + 4 Doppelparaproteinämien + 2 Bence-Jones-Plasmacytome) und in die Summe aller Paraproteinämien (= Myelome + IgM). Durch Rundungsfehler bedingt, können Prozentsummen von 99 und 101 vorkommen.

(= 49 % der Fälle) lagen im Normwertbereich. Bei 70 Patienten (= 48 % der Fälle) wurden die Calcium-Werte unterhalb der Norm bestimmt. Bei Aufschlüsselung der Daten nach Myelomen und Makroglobulinämien und weiterhin nach IgG- und IgA-Paraproteinämien blieben die prozentualen Anteile im wesentlichen gleich (s. Tabellen 5 u. 6). In der IgM-Gruppe wurde keine einzige Hypercalcämie beobachtet.

Die Variationskoeffizienten lagen für alle Gruppen zwischen 10,6 und 13,5 % und die R/s-Quotienten im 10%-Bereich der entsprechenden tabellierten Werte. Es kann für alle Gruppen eine angenäherte Normalverteilung angenommen werden (s. hierzu auch Tabelle 11). Die Berechnung der Schiefe a_3 für die Gesamtheit der Paraproteinämien ergab jedoch eine leichte negative Schiefe, d.h. Rechts-Steilheit bei positivem Exzess der Wölbung a_4 . Das gleiche fand sich für die Myelomgruppe (s. Tabelle 11). Es ist dies möglicherweise ein Hinweis auf eine Häufung der Calcium-Werte im oberen 2s-Bereich der Kollektive. Die Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Gruppen sind ebenfalls der Tabelle 11 zu entnehmen. Die Mittelwerte lagen alle in der unteren Hälfte des Normwertbereiches gesunder Probanden. Der Vergleich der Mittelwerte im t-Test nach Student und der Standardabweichungen im F-Test ließ für jede Gruppenkombination einen Unterschied auf dem gewählten Signifikanzniveau von 1 % vermissen (s. Tabelle 7). Auch die Verteilung der Werte in Relation zum Normbereich erbrachte keine wertbaren statistischen Unterschiede (Tabelle 8). Die Streuung war bei der IgM-Gruppe mit 0,466 mval/l am geringsten.

3.1.2. Chlorid

Normwertbereich des Labors: $>96 - 111 \text{ mval/l}$ (Merckotest^R). Die untersuchten Patienten mit Paraproteinämien ($n = 135$) zeigten in 30 % der Fälle ($n = 41$) Chloridwerte oberhalb der Norm; 62 % der Fälle ($n = 84$) lagen innerhalb der Normwertgrenzen und nur 7 % der Fälle ($n = 10$) lagen unterhalb von 96 mval/l Chlorid. Die Aufschlüsselung in die Untergruppen (wie bei 3.1.1. Calcium) ergab, bis auf die IgA-Gruppe, ähnliche prozentuale Anteile in den drei Bereichen. Bei der IgA-Untergruppe fanden sich prozentual etwa doppelt so viele hypochlorämische Werte (auf Kosten der Werte im Normbereich) wie bei den übrigen Untergruppen (IgG und IgM). In allen Gruppen lag der hyperchlorämische Anteil zwischen 26 % und 38 % der Fälle. Weitere Einzelheiten sind den Tabellen 5 und 6 zu entnehmen.

Die Variationskoeffizienten der Gruppen lagen zwischen 6,5 und 9,4 %, und mit Ausnahme der IgM-Gruppe lagen die R/s-Quotienten im 10%-Bereich der tabellierten Werte; bei der IgM-Gruppe lag der R/s-Quotient im 5%-Bereich, d.h. der Fehler für die Annahme des Vorliegens einer Normalverteilung war größer als bei den anderen Gruppen, jedoch für statistische Tests, bei dem von uns gewählten Signifikanzniveau von 1 %, noch vertretbar. Mit dieser Einschränkung kann somit für alle Gruppen eine angenäherte Normalverteilung angenommen werden (s. Tabelle 12). Die Berechnung der Schiefe a_3 für die Gesamtheit der Paraproteinämien und für die Myelomgruppe sprach bei beiden für eine symmetrische Verteilung, und die Berechnung der Wölbung a_4 sprach bei beiden für einen nur gering positiven Exzess. Der Vergleich der Mittelwerte und Streuungen (t-Test) ließ für alle Gruppen einen im Sinne des gewählten Signifikanzniveaus echten Unter-

schied nicht erkennen (Tabelle 7). Die Mittelwerte aller Gruppen fielen in die Nähe der Obergrenze des Normwertbereiches der Klinik (s. Tabelle 12). Keinen Unterschied zwischen den Gruppen zeigte auch die Verteilung der Werte in Relation zum Normbereich (s. Tabelle 8).

3.1.3. Natrium

Normwertbereich der Klinik: 135 - 150 mval/l. Die Gesamtzahl der Paraproteinämiefälle ($n = 142$) verteilte sich wie folgt: 66 % der Fälle (= 93 Patienten) innerhalb der Normwertgrenzen, 18 % der Fälle (= 26 Patienten) oberhalb der Norm und 16 % der Fälle (= 23 Patienten) unterhalb der Norm. Eine hiervon nicht wesentlich unterschiedliche Verteilung zeigte die Myelomgruppe. Bei der IgG-Gruppe fanden sich hingegen etwas weniger Werte im Normbereich und dafür mehr Werte sowohl im hypernatriämischen als auch im hyponatriämischen Bereich. Auffallend waren sowohl die IgA- als auch die IgM-Gruppe (s. auch hier die Tabellen 5 und 6) und zwar dahingehend, daß bei IgM nicht ein einziger Fall unterhalb des Normbereiches gefunden wurde, hingegen 88 % innerhalb der Normgrenzen; ferner, daß umgekehrt bei IgA der hypernatriämische Bereich deutlich vermindert besetzt war, während der Normwertbereich rund 81 % der Werte umschloß. Der Variationskoeffizient von IgM war mit 3,5 % am kleinsten; bei den anderen Gruppen lag er zwischen 5,3 und 6,8 %. Der R/s-Quotient lag nur bei IgA außerhalb der für eine angenäherte Normalverteilung akzeptablen Grenzen. Da dieser Wert den oberen kritischen Schrankenwert (Irrtumswahrscheinlichkeit 0,025) überschritt, mußte man mit sogenannten Ausreißer-Werten rechnen. Bei statistischen Tests mit dieser Gruppe wurden verteilungsfreie Verfahren benutzt. Die Werte dieser Gruppe bedingten offen-

sichtlich die negative Schiefe der Myelom- und Gesamtparaproteinämiegruppen wie auch die leicht negative Wölbung (= flacher als die Normalverteilung) der Myelomgruppe (s. Tabelle 13). Der Mittelwert der IgA-Gruppe war mit 141 mval/l am kleinsten. Die Mittelwerte der übrigen Gruppen lagen zwischen 143 und 145 mval/l. Die statistischen Testverfahren ließen keinen Unterschied der Mittelwerte auf dem gewählten Signifikanzniveau erkennen. Die Streuungen der Werte aber waren bei den Gruppen IgM und IgG und entsprechend IgM und Myelome mit einem $p < 0,001$ signifikant verschieden (s. Tabelle 7). Die Verteilung der Werte in Relation zum Normwertbereich ergab im χ^2 -Test (s. Tabelle 8) mit einem $p < 0,005$ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen IgG vs. IgA, IgG vs. IgM.

1.1.4. Kalium

Normwertbereich unserer Klinik: 3,8 - 5,0 mval/l. Hier ergab sich bei allen Paraproteinämiepatienten eher eine Tendenz zu hypokaliämischen als zu hyperkaliämischen Werten, was im Hinblick auf die doch häufige Nierenbeteiligung bei Paraproteinämien bedeutsam sein könnte. 17 von 128 Fällen (= 13 %) lagen unterhalb der Normgrenze, 11 Patienten (= 9 %) zeigten hyperkaliämische Werte und 100 Patienten zeigten Kaliumwerte innerhalb der Normgrenzen (= 78 % der Fälle). Ähnliche Werte für die prozentuale Verteilung fanden sich bei IgM, IgG und bei der Myelomgruppe. IgA imponierte dadurch, daß mehr Werte oberhalb der Norm als unterhalb lagen, nämlich 10 % unter der Norm und 17 % über der Norm, der Rest (= 72 %) im Normbereich. Einzelheiten wiederum in den Tabellen 5 und 6.

Die Variationskoeffizienten schwankten zwischen 11,7 und 13,7 %. Der R/s-Quotient sprach bei IgM und IgA für eine angenäherte Normalverteilung. Bei IgG lagen offenbar sogenannte Ausreißer vor. Möglicherweise veränderte der eine Wert in der Klasse zwischen 5,95 und 6,20 mval/l die Verteilungsform. Dementsprechend lag der R/s-Quotient auch bei der Myelom-Gruppe und Paraproteinämie-Gesamt-Gruppe außerhalb der von den Referenztabellen geforderten 10%-Grenzen. Die berechnete Schiefe a_3 bei der Myelom- und bei der Gesamtgruppe sprach eher für eine leicht linksschiefe Verteilung bei positivem Exzess (= Wölbung a_4). Zwischen den einzelnen Paraproteinklassen können Unterschiede auf dem gewählten Signifikanzniveau (= 1 %) weder für die Mittelwerte noch für die Streuungen nachgewiesen werden. Auch die Prüfungen der Verteilungen in Relation zum Normalwertbereich ließen keine Unterschiede zu Tage treten (Tabelle 8).

3.1.5. Magnesium

Normwertbereich unseres Labors: 1,8 - 2,2 mval/l. Bei 140 Paraproteinämiepatienten wurde 77 mal (= 55 %) das Serum-Magnesium innerhalb der Norm gefunden, bei 28 Patienten (= 20 %) lag das Serum-Magnesium oberhalb dieser Normgrenze und bei 35 Patienten (= 25 %) lag es unterhalb des Normbereiches. Bei der Aufschlüsselung in die Untergruppen (s. wiederum 3.1.1. Calcium) zeigte die IgG-Gruppe eine sehr ähnliche prozentuale Verteilung der Magnesiumwerte. Bei der IgA-Gruppe lagen immerhin 33 % unterhalb und nur 3 % der Fälle oberhalb der Norm, 63 % innerhalb der Norm. Die IgM-Gruppe überraschte durch einen wesentlich höheren Anteil der Werte oberhalb des Normbereiches, nämlich 42 % der Fälle und nur 13 % der Fälle lagen hier unterhalb des Normbereiches und 46 % der Fälle innerhalb der Norm. Bezüglich der Einzelheiten siehe wieder-

rum die Tabellen 5 und 6.

Der Variationskoeffizient war mit 9,4 % bei der IgA-Gruppe am geringsten und bei der IgG-Gruppe mit 21,2 % am größten. IgM lag mit 14,5 % zwischen diesen beiden. Eine angenäherte Normalverteilung war nur für IgA gegeben. Für die übrigen Gruppen war die angenäherte Normalverteilung nicht ohne weiteres anzunehmen, so daß verteilungsunabhängige Verfahren für statistische Tests bei Magnesium eingesetzt wurden, abgesehen von den Schlüssen, die sich sonst aus den Änderungen von Verteilungsformen biologischer Größen ziehen lassen.

Die berechnete Schiefe a_3 ergab für die Myelom- und Gesamt-Gruppe einen positiven a_3 -Schiefe-Index bei deutlich positivem Exzess der Wölbung a_4 , hier vor allem für die Myelomgruppe (s. Tabelle 15). Bei IgG, den Myelomen und Gesamt-Paraproteinämien sprach übrigens auch das Ergebnis der sogenannten exakten Prüfung auf Nicht-Normalität mit dem χ^2 -Test (Documenta Geigy Tabellen 1968/1969, Seite 165) für Abweichungen von der Gauss-Verteilung.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind für alle Gruppen aus der Tabelle 7 zu ersehen. Der Unterschied der Mittelwerte von IgA und IgM war mit einem $p < 0,0025$ (U-Test) signifikant. Signifikant mit einem $p < 0,005$ war, verglichen mit der von uns gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 %, auch der Unterschied der Varianzen zwischen diesen beiden Gruppen, sowie mit einem $p < 0,001$ der Unterschied zwischen den Varianzen von IgA vs. IgG. Die Mittelwerte von IgA und IgG waren mit einem $p < 0,02$ (noch!) nicht verschieden, gemessen an unseren Forderungen. Die Verteilung der Magnesium-

		IgA vs IgM	IgA vs IgG	IgM vs IgG	IgM vs Myelome
Chlorid	p_s	$< 0,05$ $> 0,025$	$0,10$ $0,10$	$0,10$ $0,05$	$0,10$ $0,05$
Natrium	$p_{\bar{x}}$ $\left\{ \begin{array}{l} < 0,05 \\ p_s > 0,025 \end{array} \right.$	$< 0,10$ $0,05$ $0,025$	$0,05$ $0,05$ $0,025$	$-$ $0,001^*$	$-$ $0,001^*$
Kalium	p_s	$> 0,10$	$0,10$	$0,10$	$0,10$
Calcium	p_s	$< 0,10$ $> 0,10$	$0,10$	$0,10$	$0,10$ $0,05$
Magnesium	$p_{\bar{x}}$ $\left\{ \begin{array}{l} < 0,0025^* \\ < 0,005^* \\ p_s > 0,001 \end{array} \right.$	$< 0,0025^*$ $< 0,005^*$ $> 0,001$	$0,02$ $0,001^*$	$-$ $0,05$ $0,025$	$0,10$ $0,10$

Tabelle 7: Die Tabelle zeigt für die Serum-Elektrolyte (Chlorid, Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium), das einseitige Testniveau für Unterschiede der Standardabweichungen ($= p_s$) und das zweiseitige Testniveau für Unterschiede der Mittelwerte ($= p_{\bar{x}}$), und zwar zwischen ($= vs$) IgA und IgM, IgA und IgG, IgM und IgG, sowie zwischen IgM und allen Myelomen.

Im Falle der Mittelwerte wird ein Testniveau nur dann angegeben, wenn es unterhalb der 10%-Schranke liegt. Ein Strich (-) in der Tabelle bedeutet also einen p-Wert $\gg 0,10$.

Leere Felder in der Zeile p_s bedeuten, daß die Werte, unbestimmbar^s $> 0,10$, oder ebenfalls unbestimmbar, $\leq 0,001$ sind, da hier die Grenzen der verfügbaren Tafeln lagen.

Die Werte für Magnesium ($p_{\bar{x}}$ IgA vs IgM, IgA vs IgG) wurden über den U-Test ermittelt.

		IgG vs IgA	IgG vs IgM	IgA vs IgM	Myelom vs IgM
Chlorid	p	< 0,10 > 0,05	0,975 0,950	0,40 0,30	0,90 0,80
Natrium	p	< 0,005* > 0,001	0,005* 0,001	0,10 0,05	0,25 0,10
Kalium	p	< 0,20 > 0,10	0,990 0,975	0,40 0,30	0,80 0,70
Magnesium	p	< 0,10 > 0,05	0,10 0,05	0,0005*	0,025 0,10
Calcium	p	< 0,990 > 0,975	0,70 0,60	0,70 0,60	0,60 0,50

Tabelle 8: Vergleich der Häufigkeiten, mit denen die einzelnen Serum-Elektrolyte bei den verschiedenen Paraprotein-gruppen jeweils im Normbereich, unterhalb oder oberhalb dieses Bereiches liegen (s. Tabelle 5).

p = Signifikanzwahrscheinlichkeit im χ^2 -Test (3 x 3 - Tafeln), mit der die tabellierten Grenzwerte für die Annahme oder Verwerfung der Nullhypothese, die beiden jeweils geprüften Kollektive seien in der gleichen Weise verteilt, von der Prüfgröße unterschritten oder überschritten werden.

Myelom = IgG + IgA + Bence-Joneses Plasmozytome + Doppelparaproteinämien;

vs = versus

< = kleiner als;

> = größer als.

werte bei den Paraproteinämien im Vergleich zum Normalwertbereich war für IgA versus IgM mit einem $p < 0,005$ verschieden. Ein Unterschied zwischen den anderen Gruppenkombinationen bestand auf dem von uns gewählten Signifikanzniveau nicht (s. Tabelle 8).

3.2. ERYTHROZYTENELEKTROLYTE BEI PARAPROTEINÄMIEN

Bei den Erythrozytenelektrolyten wurden die Konzentrationen in mval/l, wie sie im verdünnten Erythrozytensediment gemessen worden waren (s. methodischer Teil) angegeben, und zwar nicht korrigiert für den sogenannten Plasmafehler.

3.2.1. Natrium

Wir haben den Normbereich bei 12 gesunden Männern zwischen 23 und 41 Jahren ermittelt. Er reichte von 12,9 bis 21,9 mval/l; Mittelwert $17,4 \pm 2,2$ mval/l. Bei 13 Myelompatienten (2 Bence-Jones-Plasmozytome; 4 IgA-Plasmozytome und 8 IgG-Plasmozytome) fanden wir das Erythrozyten-Natrium mit einem Mittelwert von $17,95 \pm 2,2$ mval/l und einem Extremwertbereich von 14,1 - 21,1 mval/l nicht verschieden von der Vergleichsgruppe gesunder Männer.

Der Variationskoeffizient bei der Normgruppe betrug 12,9 % und bei der Myelomgruppe 12,1 %. Beide Gruppen waren angenähert normalverteilt. Die Prüfung der Mittelwerte mit dem t-Test nach Student und der Varianzen mit dem F-Test brachte auf dem 1%- bzw. 5%-Niveau keinen signifikanten Unterschied.

Wenn man, wie W. SCHOEPPPE und H. M. BRECHT (Med. Klin. 64, (1969) 781) es getan haben, unter Berücksichtigung der normalerweise auftretenden Streuung-

en, Werte der Natriumkonzentration im Erythrozytensediment über $\bar{x} + 1s$ als erhöht und unter $\bar{x} - 1s$ als vermindert beurteilt, so zeigten, verglichen mit der Normgruppe,⁴ der 13 Myelompatienten erhöhte Werte (= 19,61 mval/l) und einer dieser Patienten einen unter die Grenze von 15,13 mval/l fallenden Wert.

3.2.2. Kalium

Wir fanden bei 13 gesunden Männern im Alter zwischen 23 und 41 Jahren einen Normalwertbereich ($\bar{x} \pm 2s$) von 83,9 bis 98,1 mval/l; Mittelwert $91,0 \pm 3,5$ mval/l. Bei 13 Myelompatienten wurde der Mittelwert mit $91,5 \pm 4,4$ mval/l gemessen, bei Extremwerten von 82,4 und 100,7 mval/l.

Der Variationskoeffizient bei der Normgruppe betrug 3,90 % und bei der Myelomgruppe 4,90 %.

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war im Kolmogoroff-Smirnoff-Test nicht signifikant. Zwei der 13 Myelompatienten zeigten Kalium-Werte höher als 94,56 mval/l und zwei der Patienten zeigten Werte, die gegenüber der unteren Grenze des 1s-Normalwertbereiches von 87,47 mval/l vermindert waren.

3.2.3. Magnesium

Bei 13 gesunden Männern im Alter von 23 bis 34 Jahren wurde die Magnesium-Erythrozytenkonzentration mit einem Mittelwert $\pm$ Standardabweichung von $5,05 \pm 0,70$ mval/l bestimmt. Der Normalwertbereich ($\bar{x} \pm 2s$) lag somit zwischen 3,65 und 6,45 mval/l.

Bei 13 Myelompatienten wurde der Mittelwert $\pm$ Standardabweichung mit $5,29 \pm 0,81$ mval/l bestimmt, bei Extremwerten zwischen 3,85 und 6,81 mval/l.

Der Variationskoeffizient bei der Normgruppe betrug 13,9 % und bei der Myelomgruppe 15,2 %. Die Mittelwerte beider Gruppen zeigten im t-Test nach Student keinen signifikanten Unterschied auf dem 5%- bzw. 1%-Niveau. Die Varianzen beider Gruppen waren auf dem gleichen Signifikanzniveau im F-Test ebenfalls nicht verschieden.

Benutzte man wieder, wie in 3.2.1. und 3.2.2., die 1s-Werte der Normgruppe als Grenzwerte, so lagen zwei der 13 Myelompatienten über der oberen Grenze von 5,75 mval/l und zwei der 13 Patienten waren unter die Grenze von 4,35 mval/l vermindert.

3.3. EIWEISSFRAKTIONEN

Die statistischen Kennzahlen und Häufigkeitsverteilungen für Gesamteiweiß, Albumin absolut und den M-Gradienten sind in den Tabellen 17 - 19 zusammengefaßt dargestellt und können so als Grundlage weiterer (künftiger) statistischer Überlegungen dienen.

Hier soll nur erwähnt werden, daß Unterschiede zwischen den Paraproteinklassen bei den erwähnten Größen nur im Rahmen der zufälligen Streuung gefunden wurden. Bezüglich weiterer Einzelheiten muß auf FATEH-MOGHADAM (1971) verwiesen werden.

3.4. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN ELEKTROLYTEN UND PROTEINEN IM SERUM

Die Beziehungen zwischen den einzelnen Elektrolyten untereinander und den Elektrolyten und dem Gesamtei-

weiß sowie den einzelnen Elektrolyten und der absoluten Albuminkonzentration sind in der Tabelle 9 zusammengefaßt dargestellt, insoweit sich ein Korrelationseffekt errechnen ließ, der sich auf dem geforderten 1%-Signifikanzniveau von Null unterschied.

3.4.1. Elektrolyte und Gesamteiweiß

Bei 131 Patienten mit Paraproteinämien wurde untersucht, ob eine Beziehung zwischen Natrium und Gesamteiweiß bestand. Es fand sich ein negativer Korrelationskoeffizient von $-0,297$ der mit einem $p < 0,001$ von Null verschieden war und somit das geforderte Signifikanzniveau von 1 % erreichte. Bei der Korrelation von Natrium nur gegen Gesamteiweißwerte größer als $8\text{g}/100\text{ ml}$ ergab sich bei 31 Wertpaaren ein negativer Korrelationskoeffizient von $-0,371$, der mit einem $p < 0,01$ von Null verschieden war und somit das geforderte Signifikanzniveau ebenfalls erreichte.

3.4.2. Elektrolyte und Albumin

Die Korrelationsberechnungen zwischen der absoluten Albuminkonzentration und den Elektrolyten ergab nur für die Beziehung zwischen Albumin und Serum-Calcium bei 109 Wertepaaren eine positive Korrelation mit einem r von $+0,31$. Der Korrelationskoeffizient war hier mit einem $p < 0,001$ signifikant von Null verschieden und erreichte ebenfalls das geforderte Signifikanzniveau.

3.4.3. Elektrolyte und Paraproteine

Zwischen den Elektrolytpaaren bei Paraproteinämien erwiesen sich die folgenden Beziehungen als signifikant auf dem geforderten 1%-Niveau:

Kalium und Magnesium zeigten bei 123 Wertepaaren eine positive Korrelation mit einem r von $+0,477$ und einem $p < 0,001$.

Natrium und Magnesium waren bei 136 Wertepaaren ebenfalls positiv korreliert mit einem r von $+0,275$ und einem $p < 0,01$. Die Natriumwerte ≤ 148 mval/l zeigten mit einem r von $+0,440$ (46 Wertepaare) eine noch engere Korrelation zwischen den beiden Elektrolyten. Der Korrelationskoeffizient war hier mit einem $p < 0,01$ von Null verschieden. Eine enge negative Korrelation bestand zwischen Calcium und den Serumkaliumwerten, die $\leq 4,5$ mval/l waren; bei 41 Wertepaaren ergab sich ein von Null mit einem $p < 0,001$ verschiedener Korrelationskoeffizient von $r = -0,513$.

I	II	n	r	p
Calcium	Albumin, abs.	109	+0,31	<0,001
Natrium	-Gesamteiweiß	131	-0,297	<0,001
Gesamteiw. >8 mg/100ml	-Natrium	71	-0,371	<0,01
Kalium	-Magnesium	123	0,477	<0,001
Natrium	-Magnesium	136	0,275	<0,01
Natrium ≥ 148 mval/l	-Magnesium	46	0,440	<0,01
Kalium $\geq 4,5$ mval/l	-Calcium	41	-0,513	<0,001

Tabelle 9: Die Tabelle zeigt signifikante Korrelationen zwischen den Serum-Elektrolyten (Chlorid, Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium) untereinander, sowie zwischen den Serum-Elektrolyten, Gesamteiweiß und Albumin, wobei die Kombinationen aus Spalte I und II ersichtlich sind.

n = Zahl der Wertepaare,

r = Korrelationskoeffizient,

p = zweiseitiges Testniveau für gegen Null unterschiedliche Signifikanz

Es wurden nach dem unten stehenden Schema alle Kombinationsmöglichkeiten geprüft, zunächst für alle Wertepaare, sodann nur für die Paare mit hohen oder niedrigen Konzentrationen des einen Parameters.

In der Tabelle sind nur Korrelationen aufgenommen worden, die sich auf dem 1%-Niveau als signifikant erwiesen haben. Die anderen Kombinationen erreichten das geforderte Signifikanzniveau nicht.

	Na	K	Ca	Mg	GE	Alb
Chlorid	+	+	+	+	+	+
Natrium		+	+	+	+	+
Kalium			+	+	+	+
Calcium				+	+	+
Magnesium					+	+

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen, daß bei Patienten mit Paraproteinämien nahezu regelmäßig Elektrolytstörungen bestehen, die allerdings nicht nur den Calciumstoffwechsel betreffen, sondern auch andere Elektrolyte in Mitleidenschaft ziehen, vor allem das - wie Calcium - zweiwertige Kation Magnesium.

Die Mehrzahl der Autoren stellt die Hypercalcämie als die wichtigste Elektrolytstörung bei Myelomen in den Vordergrund der Diskussionen. (BAYRD und HECK, 1947; BENTZEL et al., 1964; CARSON et al., 1955; CZITOBER, 1971; DI GUGLIELMO, 1955; DRIVSHOLM, 1964; FOURMAN, 1963; GUTMAN und GUTMAN, 1936/37; JESSERER, 1963; MERIGAN und HAYES, 1961; MANDEMA, 1956; MORELL et al., 1970; MYERS, 1962; LICHTENSTEIN und JAFFE, 1947; OLMER et al., 1961; REMY, 1968; SCHMUTZIGER und FLURY, 1962; SNAPPER et al., 1953; SNAPPER und KAHN, 1971; TALERMAN, 1969; WALDENSTRÖM, 1970).

Die prozentuale Häufigkeit der Hypercalcämie wird dabei mit 10,5 - 68 % der Fälle angegeben (s.auch Tabelle 1).

Nach WALDENSTRÖM (1970), der über ein relativ großes Patienten-Kollektiv verfügte, soll eine Hypercalcämie - je nach dem Stadium der Erkrankung - in 10 bis 20 % der Myelom-Fälle zu finden sein. Über extrem hohe Calciumwerte (über 20 mg%) ist nur selten berichtet worden (ALLARD und LEFEBVRE, 1950; MERIGAN und HAYES, 1961; OLMER et al., 1961; BROWN und BUTTLE, 1964).

Über eine Verminderung des Serum-Calciums bei Myelomen berichteten nur wenige Autoren, wobei die Hypocalcämie mit 2 - 30 % der Fälle beziffert wird. Unsere eigenen Ergebnisse von 121 Myelompatienten stimmen hinsichtlich des Serum-Calciums mit denen dieser wenigen Autoren (SCHMUTZIGER und FLURY, 1962; DRIVS-HOLM, 1964) überein. Wir fanden bei rund 46 % der Myelome eine Hypocalcämie ($<4,5$ mval/l) und in nur 3 % unserer Fälle eine Hypercalcämie. Der Mittelwert aller 145 Paraproteinämien (121 Myelome und 24 Makroglobulinämien) lag bei $4,45$ mval/l, also gerade auf der unteren Normgrenze; die 1s-Streuung betrug $0,57$ mval/l. Zwischen den Immunglobulinklassen IgG, IgA und IgM bestanden keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte oder Varianzen auf dem von uns gewählten Signifikanzniveau, das wir zur Vermeidung des sog. Fehlers 1. Art mit 1% festgelegt hatten. Eine Erklärung für unsere, mit der Mehrzahl der Literaturangaben kontrastierenden Calcium-Befunde bei Myelomen können wir nicht geben. Wir möchten hier jedoch daran erinnern (s. methodischer Teil), daß wir die von uns gezogene Stichprobe als zufällig gelten lassen können und, daß unsere Elektrolytbestimmungen unter Präzisionskontrollen von Tag zu Tag vorgenommen worden sind. Daher möchten wir unseren Ergebnissen eine gewisse Gültigkeit zuerkennen.

Die Erklärungen über die Entstehung der berichteten Hypercalcämien waren ohnehin nicht widerspruchsfrei. Einzelne Autoren versuchten Zusammenhänge zwischen der Hypercalcämie und den typischen Störungen des Proteinstoffwechsels, des Skeletts und der Nierenfunktion bei der Myelomerkrankung abzuleiten. So schrieb DI GUGLIELMO (1955), man könne bei rund 20 % der Patienten eine Hypercalcämie begleitet von einer

Hypercalcurie feststellen. Obwohl solche Manifestationen sicherlich in Beziehung stünden zum Grade der Demineralisation, könne er keine Beziehung zum Grad oder Typ der Hyperdysproteinämie nachweisen. Bei FOURMAN (1963) findet sich der Hinweis auf einen Myelomfall mit Hypercalcämie ohne Knochenläsionen. Nach MOELLER (1968) läßt sich die Hypercalcämie durch osteolytische Herde allein nicht erklären; ebenso wenig durch eine Beziehung zur Hyperproteinämie. Nach SNAPPER und KAHN (1971) besteht keine Beziehung zwischen der Calciumkonzentration im Serum und der Calciumausscheidung. Besteht eine Nierenschädigung, so nimmt die Hypercalcämie mit dem Grade der Niereninsuffizienz zu und gilt als prognostisch schlechtes Zeichen (SNAPPER et al., 1953; WALDENSTRÖM, 1970). WALDENSTRÖM (1970) ist der Ansicht, daß bei der Makroglobulinämie Hypercalcämien seltener registriert werden als beim Myelom, weil bei der Makroglobulinämie Knochen- und Nierenveränderungen nicht so häufig sind. Die meist normalen Werte der alkalischen Phosphatase und des anorganischen Phosphats bei Patienten mit Hypercalcämie, sowie die normalen Calciumwerte bei manchen Patienten mit ausgedehnten osteolytischen Defekten sprechen aber dafür, daß die Knochendestruktionen allein nicht für die Entstehung der Hypercalcämie bei Myelom-Patienten verantwortlich gemacht werden können (SCHMUTZIGER und FLURY, 1962; MOELLER, 1968). Es wurde auch erwogen, ob nicht bestimmte Proteine, bzw. gewisse Leichtketten der Immunglobuline eine spezifische oder unspezifische Calcium-mobilisierende Wirkung ausüben können (PLIMPTON und GELLHORN, 1956; WALDENSTRÖM, 1970). Für das Vorkommen von Proteinen mit Parathormon-ähnlicher Wirkung beim Plasmozytom fehlt bisher - im Gegensatz zu manch anderen

Tumoren - jeglicher Beweis.

Nach genauer Betrachtung und Analyse der in der Literatur beschriebenen Myelom-Fälle muß angenommen werden, daß das Serum-Calcium bei unkompliziertem Verlauf gewöhnlich normal ist (COHN, 1967; FRICK et al., 1966; GRIENT und EBELS, 1966; KYLE et al., 1970; ROSEN et al., 1967; LAMERZ et al., 1968). Nach unseren Ergebnissen findet man immerhin bei ca. 51 % der Myelome das Serum-Calcium innerhalb des Normwertbereiches.

Die Kaliumkonzentration im Serum bei Paraproteinämien wird in der Literatur meist als unauffällig bezeichnet, wenn auch DAMACCO et al. (1969) und auch HEALY (1963) stark erhöhte Werte gemessen haben. Wir selbst fanden eine Häufung erhöhter Serum-Kaliumwerte nur bei IgA-Plasmozytomen in 5 von 29 Fällen (= 17 %). In der gesamten Myelomgruppe (n = 121) stellten wir nur in 9 % der Fälle erhöhte Serum-Kaliumwerte ($> 5,0$ mval/l) fest. Bei IgG (n = 71) zeigten 14 % der Fälle erniedrigte ($< 3,8$ mval/l) und nur 3 % erhöhte Kaliumkonzentrationen. In der gesamten Myelomgruppe machte der Anteil der erniedrigten Werte 13 % aus. 77 % aller Myelome lagen im Normbereich, ein Befund, der nicht in Widerspruch zur übrigen Literatur steht.

Mit 30 % der Fälle zeigte ein auffallend hoher Prozentsatz unserer Myelome erhöhte Serum-Chloridwerte (> 111 mval/l). Nach Einzelbeobachtungen aus der Literatur hingegen sollen die Chloridkonzentrationen bei Paraproteinämien keine Besonderheiten aufweisen (COHN, 1967; FRICK et al., 1966; GRIENT und EBELS, 1966; HEALY, 1963; MERIGAN und HAYES, 1961; REES und WAUGH, 1965).

Die Häufung sowohl erhöhter (20 % der Fälle) als auch erniedrigter Werte (20 % der Fälle) des Serum-Natriums bei unseren Myelomen ist auf die IgG-Plasmozytome eindeutig zurückzuführen. IgA war in nur 3 % der Fälle (= 1/32!) mit einer Hypernatriämie verknüpft, IgG aber in 28 % (= 22/79) der Fälle. Die Natriumverteilung der IgA-Gruppe war mit einem $p < 0,005$ statistisch signifikant verschieden von den IgG-Plasmozytomen. Die Natriumkonzentrationen der IgG-Plasmozytome unterschieden sich andererseits aber auch mit der gleichen geringen Irrtumswahrscheinlichkeit vom M. Waldenström.

In Zukunft wird man vor allem dem Magnesiumstoffwechsel mehr Beachtung auch bei den Paraproteinämien zollen müssen. Wir fanden in 28 % der Myelome erniedrigte und in 16 % erhöhte Serummagnesiumkonzentrationen. IgA-Plasmozytome zeigten in 3 % der Fälle (1/30!) erhöhte Magnesiumwerte, IgG-Plasmozytome jedoch in 21 % (17/80) der Fälle. Bezüglich der möglichen Bedeutsamkeit der Störungen des Magnesiumstoffwechsels für die Paraproteinämien sei auch nochmal auf die signifikanten Beziehungen von Magnesium zu Kalium und Natrium hingewiesen, die in Tabelle 9 zusammengefaßt sind.

Bei M. Waldenström soll nach der Literatur eine Elektrolytstörung viel seltener sein, womit von den Autoren wiederum überwiegend das Calcium gemeint ist. So weisen KAPPELER et al. (1958) darauf hin, daß sie bei 21 Fällen mit und ohne Skelettbeteiligung nie erhöhte Calciumwerte gefunden haben.

Bei unseren eigenen Untersuchungen fanden wir wie KAPPELER et al. (1958) bei M. Waldenström in kei-

nem einzigen Fall eine Hypercalcämie ($n = 24$). Hingegen wiesen 14 unserer Patienten ($= 58 \%$) eine Hypocalcämie auf. Zusätzlich fanden wir bei dieser Paraproteinämie-Gruppe in 13% ($3/24$) eine Verminderung und in 42% der Fälle ($= 10/24$) eine Erhöhung der Serum-Magnesiumkonzentration verglichen mit unserem Normbereich von $1,80 - 2,20 \text{ mval/l}$.

12% ($= 3/25$) der Makroglobulinämie-Patienten hatten eine Hypernatriämie, und kein einziger Fall hatte erniedrigte Natrium-Werte. Das Serum-Kalium war bei unseren IgM-Patienten in 14% ($= 3/22$) der Fälle erniedrigt, in 5% ($= 1/22$) erhöht.

Wir waren überrascht, daß ferner zwischen der Natrium- und Magnesiumkonzentration bei unseren Patienten (24 Wertepaare) eine enge, signifikante Korrelation ($r = 0,67$; $p < 0,001$) errechnet werden konnte. Die Bedeutung dieser engen Korrelation zwischen Magnesium und Natrium im Serum ist uns noch unklar.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 146 Patienten mit einer Paraproteinämie (121 Patienten mit Plasmozytomen und 25 Patienten mit M. Waldenström) wurden die Serumelektrolyte Calcium, Natrium, Kalium (=flammenphotometrisch), Magnesium (=atomabsorptionsspektralphotometrisch) und Chlorid (=merkurimetrisch) bestimmt und mit den Eiweißbefunden verglichen. Bei 13 Myelompatienten wurden zusätzlich die Konzentrationen von Natrium, Kalium und Magnesium in den Erythrozyten gemessen.

Im Gegensatz zur Mehrzahl der Literaturangaben, nach denen eine Hypercalcämie in bis zu 68% der Myelompatienten zu finden sei, wurde von uns eine Erhöhung

des Serum-Calciums lediglich bei vier der untersuchten Myelom-Patienten, d.h. in nur 3,3 % der Fälle, beobachtet. Von 24 Patienten mit M. Waldenström zeigte kein einziger Fall eine Hypercalcämie. Vielmehr wurde das Serum-Calcium bei den Myelom-Patienten in rund 46 % der Fälle und bei M. Waldenström in rund 58 % (14/24) der Fälle erniedrigt ($< 4,5$ mval/l) gefunden.

Der Mittelwert aller Paraproteinämien wurde mit $4,45 \pm 0,57$ mval/l ($n = 145$) bestimmt. Signifikante Unterschiede (1 %-Niveau) zwischen den Immunglobulinklassen IgG, IgA und IgM ergaben sich nicht.

Der Mittelwert des Serum-Natriums wurde bei den Myelompatienten mit $143 \pm 9,13$ mval/l ($n = 117$), beim M. Waldenström mit $144 \pm 5,02$ mval/l ($n = 25$) bestimmt.

Signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den Immunglobulinklassen bestanden nicht. Hingegen waren die Streuungen im F-Test zwischen IgM und IgG mit einem $p < 0,001$ auf dem 1 %-Signifikanzniveau deutlich verschieden, damit auch gleichermaßen die Streuungen der Myelomgruppe von den Streuungen der IgM-Gruppe. 60 % der Myelome lagen im Normbereich, je 20 % unterhalb und oberhalb desselben. Bei M. Waldenström wurde kein einziger hyponatriämischer Wert beobachtet, hingegen 12 % hypernatriämische Werte (> 150 mval/l); 88 % der Werte ($n = 25$) lagen somit im Normbereich.

Die Verteilungen zwischen IgG und IgA, sowie IgG und IgM in Relation zum Normbereich waren auf dem 1 %-Niveau signifikant verschieden ($p < 0,005$).

Der Mittelwert des Serum-Kaliums wurde bei 106 Myelomen mit $4,30 \pm 0,56$ mval/l, bei 22 Patienten mit M.

Waldenström mit $4,32 \pm 0,51$ mval/l bestimmt. Signifikante Unterschiede (1%-Niveau) bestanden für die einzelnen Immunglobulinklassenkombinationen weder für die Mittelwerte noch für die Varianzen.

Oberhalb des Normbereiches lagen bei der Myelomgruppe 9 %, unterhalb 13 % und innerhalb des Normbereiches 77 % der Werte ($n = 106$). Die fehlenden 1 % sind durch Rundungsfehler bedingt. Bei M. Waldenström lagen 82 % innerhalb der Norm, 14 % unterhalb und 5 % oberhalb derselben ($n = 22$). Bei Aufschlüsselung der Myelomgruppe zeigten die Werte bei IgG ($n = 71$) in Bezug auf die Norm eine ähnliche Verteilung wie IgM; bei der IgA-Gruppe hingegen fanden sich 17 % oberhalb und 10 % unterhalb des Normbereiches ($n = 29$).

Der Mittelwert des Serum-Magnesiums lag bei den Myelomen ($n = 116$) bei $1,97 \pm 0,37$ mval/l, beim M. Waldenström ($n = 24$) bei $2,13 \pm 0,31$ mval/l. Bei 30 IgA-Fällen betrug der Mittelwert $1,88 \pm 0,18$ mval/l. Bei IgG wurde der Mittelwert mit $2,01 \pm 0,43$ mval/l ($n = 80$) gemessen. Der Mittelwertsunterschied zwischen IgA und IgM war mit einem $p < 0,0025$ signifikant (gefordertes Signifikanzniveau 1 %). Die Varianzen von IgA und IgM unterschieden sich mit einem $p < 0,005$ signifikant voneinander. Desgleichen war mit einem $p < 0,001$ der Unterschied der Varianzen zwischen IgA und IgG als signifikant einzuordnen, während die Mittelwertsdifferenz zwischen diesen beiden Gruppen nur ein $p < 0,02$ erreichte.

Hypermagnesämische Werte ($> 2,2$ mval/l) fanden sich bei den Myelomen in 16 %, bei IgG-Klasse in 21 %, bei der IgA-Klasse in nur 3 % und bei M. Waldenström in 42 % der Fälle. Hypomagnesämien zeigten die Myelome

insgesamt in 28 %, IgG in 26 %, IgA in 33 % und die Makroglobulinämien in 13 % der Fälle. Der Unterschied zwischen IgA und IgM ist hierbei mit einem $p < 0,0005$ als erheblich unter dem geforderten Signifikanzniveau von 1 % liegend auffällig.

Das Serum-Chlorid wurde bei 110 Myelompatienten mit einem Mittelwert von $108 \pm 8,43$ mval/l, bei 25 Patienten mit M. Waldenström mit einem $\bar{x} \pm s$ von $108 \pm 6,52$ mval/l bestimmt; weder Varianzen noch Mittelwerte zeigten somit eine statistisch signifikante Abweichung voneinander. Die Werte für die einzelnen Immunglobulinklassen lagen in fast gleichen Größenordnungen. Verglichen mit dem Normalwertbereich ($\bar{x} \pm 2s$) von 96 - 111 mval/l fanden wir eine Hyperchlorämie bei 30 % der Myelome, bei 32 % der Patienten mit M. Waldenström, bei 26 % der IgG-Fälle ($n = 73$) und bei 38 % der IgA-Fälle ($n = 32$). 8 % der Myelome, 4 % der Makroglobulinämien, 7 % der IgG-Fälle und 13 % der IgA-Fälle zeigten Hypochlorämien.

Das Erythrozyten-Natrium war bei 13 Myelompatienten mit einem Mittelwert von $17,95 \pm 2,2$ mval/l nicht verschieden vom Mittelwert bei 12 gesunden Männern zwischen 23 und 41 Jahren, der mit $17,4 \pm 2,2$ mval/l ermittelt wurde.

Das Erythrozyten-Kalium war mit einem Mittelwert von $91,5 \pm 4,4$ mval/l bei den Myelompatienten ebenfalls nicht verschieden vom Mittelwert der gesunden Kontrollpersonen ($91,0 \pm 3,5$ mval/l, $n = 13$).

Das Erythrozyten-Magnesium wurde mit $5,29 \pm 0,81$ mval/l bestimmt, bei Extremwerten zwischen 3,85 und

6,81 mval/l. Die gesunde Kontrollgruppe zeigte Extremwerte von 3,65 und 6,45 mval/l mit einem Mittelwert von $5,05 \pm 0,70$ mval/l. Die beiden Gruppen unterschieden sich statistisch auf dem geforderten 1%-Signifikanzniveau nicht voneinander.

Statistisch signifikante ($p < 0,01$) Korrelationen ergaben sich zwischen:

Serum-Calcium und Albumin-Konzentration absolut, Gesamteiweiß und Natrium, Natrium und Gesamteiweiß $> 8\text{g}/100\text{ ml}$, Natrium und Magnesium, Magnesium und Natrium $> 148\text{ mval/l}$, Magnesium und Kalium, sowie Calcium und Kalium $> 4,5\text{ mval/l}$.

Angaben über die Erythrozytenkonzentrationen bei Paraproteinämien von Natrium, Kalium und Magnesium sind uns aus der Literatur nicht bekannt geworden; die Angaben über die Serumkonzentrationen von Natrium, Kalium, Magnesium und Chlorid waren bislang spärlich und zudem beruhten sie auf kleineren Fallzahlen. Unsere Beobachtungen, daß in rund einem Drittel der Fälle der Paraproteinämien Hypocalcämien nachweisbar waren, steht im Gegensatz zu den Ansichten der meisten Autoren auf diesem Gebiet.

6. T A B E L L A R I S C H E R A N H A N G

6.1. URMATERIAL (EINZELDATEN)

6.2. HÄUFIGKEITSVERTEILUNGEN UND
STATISTISCHE KENNZAHLEN

6.1. URMATERIAL (EINZELDATEN)

Legende zu den Tabellen 10.1. - 10.13. (Urmaterial)

Den Tabellen können die folgenden Informationen über 146 Patienten entnommen werden (beachte: 3 Zeilen bilden stets einen Block):

- 1 - die laufende Protokollnummer dieser Arbeit
= Spalte 1, Zeile 1;
- 2 - die Identifikationsnummer des Eiweißlabors der Klinik = Spalte 1, Zeile 3; Kennbuchstaben vor dieser Nummer ordnen den Patienten einer der Paraproteinklassen zu:
B = Bence-Jones-Plasmozytom (lfd.Nr. 1- 2),
S = Doppelparaproteinämien IgA, IgG (lfd.Nr. 3- 6),
M = IgM-Paraproteinämien (lfd.Nr. 7- 31),
A = IgA-Paraproteinämien (lfd.Nr. 32- 63),
G = IgG-Paraproteinämien (lfd.Nr. 64-146);
- 3 - Initialen des Patienten = Spalte 2, Zeile 1;
- 4 - Alter des Patienten = Spalte 2, Zeile 2;
- 5 - Geschlecht d. Patienten = Spalte 2, Zeile 3;
- 6 - Leichtkettentypisierung (Abkürzung = LK-Typ):
kappa (= k) oder lambda (= l) = Spalte 3, Zeile 1;
- 7 - Datum der Blutabnahme = Spalte 3, Zeile 2 u. 3;
- 8 - jeweils in Zeile 1: Gesamteiweiß in mg% (= Spalte 4), Präalbumin (= Spalte 5), Albumin (= Spalte 6), α_1 -Globulin (= Spalte 7), α_2 -Globulin (= Spalte 8), β_1 -Globulin (= Spalte 9), β_2 -Globulin (= Spalte 10), γ_1 -Globulin (= Spalte 11) und γ_2 -Globulin (= Spalte 12);
Die Daten in Zeile 1, Spalte 4 - 12 sind in rel% angegeben;
(bei lfd. Nr. 122 waren drei γ -Globulinfraktionen abgrenzbar);

- 9 - jeweils in Zeile 2, Spalte 5 - 12 die Daten der Zeile 1, Spalte 5 - 12 umgerechnet in absolute = mg%-Werte;
- 10 - jeweils in Zeile 3 die Serum-Elektrolyte in Spalte 4 - 8 in mval/l, und zwar Chlorid (= Spalte 4), Natrium (= Spalte 5); Kalium (= Spalte 6), Calcium (= Spalte 7) und Magnesium (= Spalte 8); außerdem die Erythrozyten-Konzentrationen in Spalte 9 - 11 in mval/l, und zwar Natrium (= Na_z = Spalte 9), Kalium (= K_z = Spalte 10) und Magnesium (= Mg_z = Spalte 11); diese Ergebnisse sind noch einmal zusammengefaßt als Tabelle 16 isoliert dargestellt;
- Bei den Patienten, bei denen intraerythrozytäre Elektrolyte gemessen wurden, wurden nicht Serum- sondern Plasma-Elektrolyte bestimmt;
- 11 - den M-Gradienten, gekennzeichnet durch einen Stern *.

In den Tabellen fehlen bei manchen Patienten Angaben über:

- a) Alter, Geschlecht und Leichtkettentyp, weil die Krankenblätter zum Zeitpunkt der Auswertung nicht verfügbar waren,
- b) einzelne Serum-Elektrolyte, weil eine Wiederholung der Bestimmung nach technischen Pannen mangels Serum ausgeschlossen war,
- c) Elektrophorese-Daten, wenn keine zu den Elektrolyten synchronen Messungen vorlagen.

Die entsprechenden Stellen in den Tabellen wurden leer- gelassen oder durch einen Querstrich gekennzeichnet.

Tabelle 10.1. Urmaterial

Lfd. Nr.	Name Alter sex	Dat.d. Blutabn.	GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	β ₁	β ₂	ε ₁	ε ₂
			rel.% → abs. →								
EwL. Nr.			Cl	Na	K	Ca	Mg	Na z	K z	Mg z	
1	B.K.	1	6,29	1	63	5	8	11		12	
59		12.12.		63	3963	315	503	692		755	
B 8	M	69	112	136	5,16	4,93	2,16				
2	M.M.	k	6,3	1	58	3	8	11		19	
43		18. 9.		63	3654	189	504	693		1197	
B 27	F	70	105	141,53	3,85	4,95	1,59	14,1	93,0	6,1	
3	G.J.	1	8,88	1	50	3	5	7		6	*28
59		12.12.		89	4440	266	444	622		533	2486
S 11	M	69	109	131,54	4,41	4,61	2,10				
4	E.U.	k	6,07	-	49	6	8	20		17	
61		13.11.			2974	364	486	1214		1032	
S 16	M	68	104	145	2,80	6,34	1,91				
5	W.M.	k	8,43	-	36	6	10	17		*31	
67		23. 6.			3035	506	843	1433		2613	
S 13	M	68	109	144	4,65	5,00	2,17				
6	L.J.	k	12,76	1	33	3	4	15		*44	
59		26.10.		128	4211	383	510	1914		5614	
S 6	M	61	113	148	4,42	5,04	1,81				
7	D.F.	k	5,62	-	64	8	6	11,8		*10,2	
68		3. 1.			3597	450	337	663		573	
M 45	M	66	108	144	3,70	4,50	1,99				
8	D.M.	1	6,92	3	63	3	4	*12		15	
68		20.10.		208	4360	208	277	830		1038	
M 46	F	66	104	142	4,15	4,30	1,89				
9	G.O.	k	10,34	0,5	42,5	2	7	7		*41	
41		3. 8.		52	4395	207	724	724		4239	
M 50	F	66	101	139		4,75					
10	G.T.	k	9,20	1,3	31,9	3	8,1	5,7		*50	
60		19. 5.		120	2935	276	745	524		4600	
M 23	F	66	100	138	3,80	3,05	1,71				
11	H.I.	1	13,13	0,5	38	3,5	10	8,5		*21	18
69		3.10.		66	4989	460	1313	1116		2757	2363
M 82	F	69	103	142	4,44	4,90	1,80				
12	I.M.	k	10,09	1	32	4	5	6		*36	16
71		9. 5.		101	3229	404	505	605		3632	1614
M 79	F	69	100	139	4,30	3,50	2,14				

Tabelle 10.2. Urmaterial

lfd. Nr.	Name Alter sex	Dat.d. Blutabn.	GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	β ₁	β ₂	g ₁	g ₂
			rel.% → abs. →								
EwL. Nr.			Cl	Na	K	Ca	Mg	Na z	K z	Mg z	
13	K.H.	k	6,40	2	62	3	6	7		*15	5
M 65	70 M	25. 7. 69	128	3968	192	384	448			960	320
			114	147	4,90	4,55	2,65				
14	K.J.	-	8,14	-	51	5	9	11		*24	
M 68	47 M	3. 8. 67	4151	407	733	895				1954	
			118	155	4,85		2,75				
15	K.C.	k	8,69	2	51	3	4	5	*31	4	
M 63	52 M	19.12. 69	174	4432	261	348	435	2694	348		
			112	147	4,60	4,85	2,13				
16	K.Y.	-	9,43	1	47	4	7	7		7	*27
M 73	- F	22.10. -	94	4432	377	660	660			660	2546
			102	142	4,40	4,20	1,77				
17	M.E.	-	5,07	-	49	9	15	11		16	
M 33	70 F	20. 1. 66	2484	456	761	558				811	
			118	151		4,40	2,37				
18	M.K.	-	8,47	2	48	4	5	9		*32	
M 80	74 F	29.10. 69	169	4066	339	424	762			2710	
			111	148	3,84	4,46	1,86				
19	M.R.	-	7,51	1,5	61,5	8	7	*8		14	
M 73	53 M	24. 9. 68	113	4619	601	526	601			1051	
			118	141	4,73	5,00	2,47				
20	M.M.	-	9,97	-	28	5,7	7,6	8,7		47,5	2,5
M 1	73 F	6. 9. 63	2792	568	758	867				4736	249
			100	145	4,50	5,10	1,92				
21	N.F.	k	6,99	-	50	7	10	12		14	*7
M 71	70 F	29. 4. 69	3495	489	699	839				979	489
			117	150	4,80	4,25	2,31				
22	P.G.	k	14,43	0,5	26,5	2	6	7		*58	
M 29	52 F	18.12. 58	72	3824	289	856	1010			8369	
			107	152		4,40	2,37				
23	P.M.	k	6,14	1	43	6	11	7		*17	15
M 48	85 F	18. 8. 66	61	2640	368	675	430			1044	921
			109	143	3,50	4,10	2,37				
24	S.K.	-	8,1	-	42	4	7	9,5		*37,5	
M 69	48 M	27.11. 67	3419	326	570	773				3053	
			110	142	4,00	3,97	2,24				

Tabelle 10.3. Urmaterial

lfd. Nr.	Name		GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	β ₁	β ₂	g ₁	g ₂
EwL. Nr.	Alter sex	Dat.d. Blutabn.	rel.% → abs. →								
			Cl	Na	K	Ca	Mg	Na z	K z	Mg z	
25	S.H.	k	7,18	2	52	3	5	5		*28	5
53		2.11.		144	3734	215	359	359		2010	359
M 49	M	66	108	141	4,65	4,40	2,06				
26	S.M.	1	7,58	1	51	3	5	7	*13	20	
68		15. 3.		76	3866	227	379	531	985	1516	
M 70	M	68	115	141	5,55	4,50	2,52				
27	S.K.	k	8,51	-	42	6	9	10		*33	
63		20. 1.			3574	511	766	851		2808	
M 76	F	69	105	145	3,95	4,25	2,08				
28	S.E.	k	8,84	-	37	7	8,5	6,5		41	
42		16.12.			3271	619	751	575		3624	
M 3	F	64	114	140	3,95	4,30	1,82				
29	T.R.	-	9,99	-	25	5,5	9,5	12		*48	
62		14.10.			2498	549	949	1199		4795	
M 75	M	68	96	135	4,03	3,90	1,83				
30	W.R.	-	8,69	-	31	8,5	14,2	11,3		*35	
54		2.12.			2694	739	1234	982		3041	
M 44	M	65	107	150	4,70	4,80	2,40				
31	W.L.	k	6,81	-	39,9	2,6	13,6	12,9		*16	15
74		-			2717	177	926	878		1090	1022
M 42	M	-	104	138	3,70	4,70	1,71				
32	A.Y.	k	11,76	1	46	3	5	7	*19	19	
-		7. 3.		118	5410	353	588	823	2234	2234	
A 73	F	69	106	140	3,62	4,65	1,76				
33	B.A.	1	7,40	1	49	4	16	*24		6	
80		5.10.		74	3626	296	1184	1776		444	
A 14	M	62	115	143	5,05	4,00	1,80				
34	D.G.	k	9,92	0,5	41,5	2	4	11		*11	30
-		1. 2.		50	4117	198	397	1091		1091	2976
A 56	M	67	100	137	5,60	3,30	1,98				
35	D.T.	1	12,21	0,5	530,5	3,5	4,5	4,5		*56,5	
65		- 11.		61	3724	427	549	549		6899	
A 65	M	67	90	117,85	23	4,30					
36	D.F.	1	11,84	1	28	3	6	*49,5		12,5	
76		25. 4.		118	3315	355	710	5861		1480	
A 58	M	67	88	141	4,25	5,00	1,90				

Tabelle 10.4. Urmaterial

lfd. Nr.	Name Alter		GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	β ₁	β ₂	g ₁	g ₂
EwL. Nr.	sex	Dat.d. Blutabn.	rel.% →	abs. →							
			Cl	Na	K	Ca	Mg	Na z	K z	Mg z	
37 A 60	E.W. 44 M	1 4. 3. 68	7,73 114	1 77 141	51 3942 3,90	2 155 3,20	10 773 1,90	10 773		*21 1623	5 387
38 A 34	E.A. 68 F	k 28. 9. 67	7,18 111	- 150	45,5 3267 4,95	5,5 395 4,60	10 718 2,06	*31 2258		8 574	
39 A 39	F.M. 71 F	k 20. 4. 67	10,17 112	1 102 150	45 4578 5,20	3 305 5,10	7 712 1,90	8 814		*32 3254	4 407
40 A 76	H.K. 70 M	1 16. 6. 69	7,62 119	2 152 146	58 4420 3,80	2 152 5,65	5 381 2,11	9 686		*15 1143	9 686
41 A 37	H.R. 61 M	1 29.12. 65	6,59 124	1 66 131	53 3493 5,05	4 264 4,00	10 659 1,73	7 461		*25 1648	
42 A 78	H.Y. - F	1 13. 8. 69	10,54 111	1 105 134,5	33 3478 54,42	2 211 4,50	4 422 1,79	5 527	*51 5375	4 422	
43 A 29	H.W. 48 M	1 12.1. 65	11,91 103	0,5 60 126	23,5 2799 4,00	2 238 4,20	6 715 1,65	6 715		*59 7027	3 357
44 A 66	K.E. 67 F	1 10. 1. 68	8,84 124	- 156	40 3536 5,20	4 354 4,40	7 619 1,89	*40 3536		6 619	3 265
45 A 94	K.K. 71 F	- 11. 9. 70	6,40 100,5	1 64 138,5	66 4224 54,03	3 192 5,17	6 384 1,71	13 832 20,0		11 704 89,85	
46 A 51	L.H. 63 M	1 - 65	9,43 108	0,5 47 148	34,5 3253 4,95	4 377 4,05	12 1132 1,89	9 849		*23 2169	17 1603
47 A 63	L.E. 71 M	1 18.10. 67	8,18 114	- 141	42 3436	5,5 450 4,40	8,5 695 2,19	*35 2863		9 736	
48 A52b	M.A. 53 F	1 - 66	11,17 87	1 112 135	19,5 2178 3,62	2,5 279 3,95	2 223 1,45	4 447		*61 6814	10 1117

Tabelle 10.5. Urmaterial

Lfd. Nr.	Name Alter	sex	Dat.d. Blutabn.	GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	B ₁	B ₂	G ₁	G ₂
				rel.% → abs. →								
EwL. Nr.				Cl	Na	K	Ca	Mg	Na z	K z	Mg z	
49	N.R.	-	-	9,20	2	50	3	7	8	*16	14	
A 81	47 M	18. 9.	70	105,5	184	4600	276	644	736	1472	1288	
					138	3,98	4,73	1,91	16,3	91,2	6,10	
50	O.A.	k	-	7,81	-	60	2,5	5	*16,5	13	3	
A 42	62 M	16.10.	68	111	148	4686	195	391	1289	1015	234	
					148	4,15	4,70	1,87				
51	P.J.	1	-	7,55	2	50	3	8	7	*18	12	
A 72	57 M	6. 2.	69	112	151	3775	227	604	529	1359	906	
					141	4,95	5,00	1,78				
52	P.Y.	-	-	8,70	1	38	3	7	*47		4	
A 96	- M	14. 9.	70	103	87	3306	261	609	4089		348	
					138	3,82	4,75	1,89	21,1	96,4	5,55	
53	R.G.	k	-	8,40	1	46	2	6	6	*33	6	
A 40	70 M	6.11.	70	113,5	84	3864	168	504	504	2772	504	
					143,5	4,27	5,17	2,08	16,6	94,5	5,26	
54	S.J.	k	-	9,50	1	45	3	6	9		*26	10
A 30	72 M	19. 9.	66	106	95	4275	285	570	855		2470	950
					142	4,70	3,90	1,80				
55	S.A.	k	-	5,92	2	63	3	7	9		*16	
A 71	70 F	27. 2.	69	93	118	3730	178	414	533		947	
					140		4,80	2,01				
56	S.M.	k	-	7,63	1	49	1	7	*25		17	
A 31	63 F	21. 6.	67	112	76	3739	76	534	1908		1297	
					142	4,81	4,70					
57	S.E.	1	-	5,66	51	54	4	11	11		*7	12
A 28	26 F	29. 4.	66	109	57	3056	226	623	623		396	396
					133	2,85	3,52	1,59				
58	T.H.	k	-	10,65	1	60	1	8	*19		11	
A52a	61 F	19. 7.	67	117	107	6390	107	852	2024		1172	
					145	5,00	4,60	2,11				
59	W.J.	k	-	8,03	-	41	4	8		16,5	*25,5	
A 68	60 M	17. 8.	68	109		3292	321	642		1325	2048	
					139,5	3,88	4,60	1,98				
60	W.A.	1	-	7,10	2	59	3	6	8		*14	8
A 62	74 F	11. 9.	70	106,5	142	4189	213	426	568		994	568
					142,5	4,63	4,73	1,83				

Tabelle 10.6. Urmaterial

Lfd. Nr.	Name Alter sex	Dat.d. Blutabn.	GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	β ₁	β ₂	g ₁	g ₂
			rel.% →	abs. →							
EwL. Nr.			Cl	Na	K	Ca	Mg	Na z	K z	Mg z	
61	W.J.	1	10,50	1	27	4,5	5,5	*52		10	
A 67	62 M	2. 1. 68		105	2835	473	578	5460		1050	
			110	139	3,90	3,10	1,78				
62	W.M.	1	7,21	3	53	4	7	7		*9	17
A 77	73 F	21. 5. 69		216	3821	288	505	505		649	1226
			121	150	4,30	4,60	2,24				
63	Z.A.	1	9,62	1	45,5	5,5	10	*26		12	
A 12	- M	11. 3. 62		96	4377	529	962	2501		1154	
			100	146	4,57	4,05	1,72				
64	A.C.	k	7,62	2	58	5	6	9		5	*15
G308	54 F	26. 6. 68		152	4420	381	457	686		381	1143
			104	151	4,05	4,55	1,92				
65	A.H.	k	6,44	1	60	2	5	8		*24	
G132	58 M	23.10. 68		64	3864	128	322	515		1546	
			117	157		4,85	2,08				
66	A.E.	k	7,14	3	32	3	12	11		*39	
G170	84 F	15.10. 69		214	2285	214	857	785		2785	
			108	148	4,35	4,63	1,13				
67	B.G.	k	8,51	1	45	2,5	5,5	8*27,5	10,5		
G322	62 M	19. 9. 69		85	3830	213	468	681	2340	894	
				139	4,57	4,95	2,14				
68	B.H.	1	8,14	1,5	58,5	3	6	9		*22	
G219	56 M	20. 6. 69		122	4762	244	488	733		1791	
			109	152	4,08	5,04	2,08				
69	B.W.	1	11,28	1	50	4	5	6		5	*29
G173	51 M	25. 2. 65		113	5640	451	564	677		564	3271
			101	123	3,76	3,39	0,91				
70	B.V.	1	7,51	2	50	4	8	8		*24	4
G345	75 M	12. 8. 69		150	3755	300	600	600		1802	300
			106	133	4,57	4,62	1,43				
71	B.E.	1	6,60	1,5	39,5	2,8	11,3	10,3		*34,6	
G298	58 F	28.10. 68		102	2686	190	768	700		2353	
			129	151		3,07	2,30				
72	C.H.	k	6,54	2	52	4	8	9		6	*19
G206	61 M	1. 9. 65		131	3401	262	523	589		392	1243
					3,94	3,47	1,64				

Tabelle 10.7. Urmaterial

Lfd. Nr.	Name Alter		GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	β ₁	β ₂	ε ₁	ε ₂
EWL. Nr.	sex	Dat.d. Blutabn.	rel.% abs.	→							
			Cl	Na	K	Ca	Mg	-Na z	K z	Me z	
73	D.N.	k	8,91	2	49	2	8	8		6	*25
G231	- F	-	115	178	4366	178	713	713		535	2228
74	D.A.	k	8,84	2	57	4	8	10		*15	4
G330	61 F	18. 9. 70	107,5	177	5039	354	707	884		1326	354
75	D.A.	k	9,06	1	51	3	6	8		*17	4
G259	56 M	27. 2. 67	111	91	4621	273	546	728		1540	360
76	E.O.	-	6,85	-	53	4,8	9,3	11,4		7,5	*14
G187	80 M	21. 7. 66	101	3631	329	637	781			514	959
77	E.W.	k	11,39	1	37	3	5	6		7	*41
G237	39 M	8. 4. 63	120	114	4214	342	570	683		797	4670
78	E.K.	l	11,54	1	24	3	9	6	*51	6	
G213	33 M	16.12. 66	93	115	2770	346	1039	692	5885	692	
79	F.F.	k	10,54	1	39	2	5,5	7,5		12	*33
G229	83 F	29. 6. 66	112,5	105	4111	210	580	791		1265	3478
80	G.M.	l	6,48	2	54	3	7	10		*24	
G290	81 F	30.10. 68	130	130	3499	194	454	648		1555	
81	G.W.	l	7,9	1	57	3	6	12		17	4
G149	51 F	18. 9. 70	109,5	79	4503	237	474	948		1343	316
82	G.J.	k	7,91	1	52	6	9	8		5	*19
G343	76 F	28. 7. 69	107	79	4114	475	712	633		396	1502
83	G.G.	k	8,77	-	28	4	11	12		*45	
G326	64 F	2. 4. 69	96	133	2456	351	965	1052		3947	
84	G.A.	k	8,32	-	38	5	8	11		*38	
G295	59 M	14. 3. 68		143	3162	416	666	915		3162	

Tabelle 10.8. Urmaterial

I.f.d. Nr.	Name Alter sex	Dat.d. Blutabn.	GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	β ₁	β ₂	g ₁	g ₂
			rel.% →								
EwL. Nr.			abs. →								
			Cl	Na	K	Ca	Mg	Na z	K z	Mg z	
85	G.E.	1	7,95	1	57	4	6	8		6	*18
49		12.12.		79	4532	318	477	636		477	1431
G293	M	69	106	144,54	21	5,45	2,13				
86	G.A.	k	9,62	1	36,5	2,5	9	11		7,5*32,5	
60		29. 1.		96	3511	241	866	1058		722	3127
G174	F	64	116	152	4,17	4,21	1,98				
87	H.M.	k	6,66	-	42	6	12	14		*26	
62		- 10.			2797	400	799	934		1732	
G305	F	68		139,75	42	3,93					
88	H.J.	k	7,40	1	52	5	12	11		9	*10
66		14. 6.		74	3848	370	888	814		666	740
G230	M	66	114	144	5,27	3,62	2,17				
89	H.E.	1	7,20	1	40	2	7	6		*44	
57		11. 9.		72	2880	144	504	432		3168	
G366	F	70	107,5	131,53	60	3,87	1,27	19,1	91,73	85	
90	H.E.	1	7,91	1	51	4	6	8		*22	8
81		27. 7.		79	4034	316	475	633		1740	633
G267	F	67	94	157	4,99	4,29	2,15				
91	H.J.	k	5,60	2	48	5	12	12		*21	
49		14. 9.		112	2688	280	672	672		1176	
G380	F	70	100	130	4,25	3,00	1,94	20,2	91,76	81	
92	H.J.	k	7,40	1	61	2	7	11		5	13
63		13.11.		74	4514	148	518	814		370	962
G314	M	70	102	141	4,30	4,85	1,90	20,0	87,34	23	
93	H.G.	k	8,36	2	59	2	8	8		*16	5
68		20. 6.		167	4932	167	669	669		1338	418
G342	M	69	101	155	4,80	4,70	2,08				
94	K.M.	1	7,84	-	42	7	13	14		*21	3
73		2. 4.			3293	549	1019	1098		1646	235
G296	F	68		148	3,90	4,60					
95	K.C.	1	7,29	-	55	4	6	11		*24	
77		19. 7.			4010	292	437	802		1750	
G159	F	67	116	152		4,62	1,37				
96	K.E.	k	8,21	1	42	5	11	6		*28	7
80		29. 7.		82	3448	411	903	493		2299	575
G223	F	66	107	144		4,29	2,20				

Tabelle 10.9. Urmaterial

Lfd. Nr.	Name Alter sex	Dat.d. Blutabn.	GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	β ₁	β ₂	g ₁	g ₂
EwL. Nr.			rel.% →	abs. →							
			Cl	Na	K	Ca	Mg	Na z	K z	Mg z	
97 G338	K.G. 59 F	1 6.11. 70	7,25 114	2 145 137,54	50 3625 54,63	3 218 4,70	9 653 1,82	10 725 19,2		6 435 4,60	*20 1450
98 G234	K.A. 65 M	- 7. 6. 66	14,30 111	- 127	29 4147 4,42	3 429 3,07	4 572 1,94	6,9 987		*57,1 8165	
99 G215	K.V. 60 M	1 30. 8. 66	11,39 105	1 114 139	45 5126 4,66	2 228 4,54	7 797 1,81	6 683		5 570	*34 3873
100 G351	K.H. 65 F	k 27.10. 69	7,50 114	1 75 150	48 3600 4,75	3 225 4,79	6 450 2,01	8 600		6 450	*28 2100
101 G112	K.J. 73 M	k 14. 7. 64		- 134	23 3,80	6 6,03	13 1,35	13		45	
102 G321	L.Y. - M	k 16. 1. 69	6,51 98	1 65 152	44 2864 4,00	9 586 1,77	12 781	8 521		13 846	*13 846
103 G310	L.C. 69 F	k 12.10. 68	9,43 109	1 94 137,53	47 4432 53,45	4 377 4,47	11 1037 1,76	7 660		11 1037	*19 1792
104 G106	L.B. 58 F	k 13. 3. 70	7,21	1 72 133	50 3605 4,40	4 288 4,30	7 505	12 865		22 1586	4 288
105 G331	M.K. 48 F	k 19. 9. 69	9,77 102	1 98 152	46 4494 4,40	4 391 1,79	9 879	12 1172		12 1172	*16 1563
106 G186	M.B. 61 F	k 30. 9. 69	10,54	2 211 135	36 3794 4,64	3 316 4,50	5 527 1,94	8 843		*46 4848	
107 G317	M.K. 62 M	k 9. 1. 69	6,51 116	2 130 133	54 3515 4,40	7 456 4,15	9 586 2,02	6 391		8 521	*14 911
108 G320	M.L. 69 M	1 8. 4. 69	7,21 101	- 149	62 4470 4,22	4 288 4,09	10 721 1,79	10 721		*14 1010	

Tabelle 10.10. Urmaterial

Lfd. Nr.	Name Alter		GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	β ₁	β ₂	ε ₁	ε ₂
EwL. Nr.	sex	Dat.d. Blutabn.	rel.% →	abs. →							
			Cl	Na	K	Ca	Mg	Na z	K z	Mg z	
109	M.H.	1	8,54	2	39	4	9	9		*30	7
G262	87 M	1. 7. 69	171	171	3331	342	769	769		2562	598
			108	147	3,98	4,49	2,02				
110	M.H.	k	7,95	1	41	6	16	8		*25	3
G335	79 M	12. 6. 69	79	79	3260	477	1272	636		1988	239
			90	157	4,20	4,40	2,89				
111	M.A.	1	7,66	1	48	5	10	14,5		*21,5	
G309	55 F	24.10. 69	77	77	3677	383	766	1111		1647	
			101	147	3,42	3,99	1,92				
112	M.H.	1	8,99	2	49	3	6	14		*26	
G239	57 M	12.12. 66	180	180	4405	270	539	1259		2337	
			109	152	4,66	5,20	1,98				
113	M.N.	1	9,43	1	47	2	7	8		6	*29
G227	61 M	13. 7. 66	94	94	4432	189	660	754		566	2735
			104	150	4,03	4,79	1,89				
114	N.H.	1	10.28	1	61	4	6,5	8,5		8	*11
G268	67 M	27. 7. 67	103	103	6271	411	668	874		822	1131
						5,28	2,35				
115	N.H.	k	7,99	1	47	3	6	7		6	*30
G313	61 M	7. 8. 69	80	80	3755	240	479	559		479	2397
			100		3,85	4,20	1,99				
116	N.G.	k	10.17	2	48	4	6	10		7	*23
G157	55 M	10. 7. 65	203	203	4882	407	610	1017		712	2339
			111	148	4,17	4,79	1,13				
117	O.R.	k	13,05	1	25	4	7	5		4	*54
G339	43 M	7. 6. 69	131	131	3263	522	914	653		522	7047
			92	133		4,50	3,45				
118	P.J.	k	6,77	1	46	5	9	8		7	*24
G306	74 M	13. 3. 68	68	68	3114	339	609	542		474	1625
			100	147	3,50	3,95	1,66				
119	P.H.	k	7,88	2	50	2	6	9		*27	4
G246	60 M	12.12. 69	158	158	3940	158	473	709		2128	315
			106	141	4,77	4,85	2,52				
120	P.A.	k	7,43	2	46	2	7	7		7	*29
G318	- F	17. 1. 69	149	149	3418	149	510	510		510	2155
			125	155	3,94	3,07	1,92				

Tabelle 10.11. Urmaterial

lfd. Nr.	Name Alter sex	Dat.d. Blutabn.	GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	β ₁	β ₂	g ₁	g ₂
			rel. % →								
			abs. →								
EwL. Nr.			Cl	Na	K	Ca	Mg	Na z	K z	Mg z	
121 G328	P.K. 72 F	k 28. 4. 69	8,69 111	1 87 154	44 3824 3,95	2 164 4,15	6 521 1,74	6 521		*41 3563	
122 G299	P.E. 66 F	l 27. 6. 68	7,73 155 147	2 155 147	58 4483 3,58	3 232 4,35	4 309 2,11	4g3=6 309/464		5 387	*18 1391
123 G224	P.B. 62 M	k 15. 7. 66	10,39 208 104	2 208 129	56 5818 4,03	3 312 4,79	6 623 1,81	10 1039		*12 1247	11 1143
124 G340	R.O. 40 F	l 4. 6. 69	7,77 233 103	3 233 144	47 3652 3,60	2 155 4,20	8 622 1,76	10 777		*25 1943	5 389
125 G209	R.E. - M	k - -	8,54 171 119	2 171 146	53 4526 4,71	4 342 4,79	8 683 2,42	7 598		4 342	*22 1879
126 G381	R.A. 50 M	l 14. 9. 70	6,50 109,5	1 65 142,5	55 3575 4,35	4 260 4,97	11 715 1,72	*20 1300 15,7		9 585 107,5	
127 G222	R.H. 56 M	k 12.10. 68	- 101	- 150	38,5 3,89	3,5 4,46	8 1,72	8		42	
128 G 97	S.H. 61 M	k 4.11. 60	10,54 108	1 105 148	44 4638 4,99	3 316 4,38	9 949 1,84	8 843		11 1159	*24 2530
129 G377	S.H. 35 M	l 25. 9. 70	9,00 102,5	1 90 137	43 3870 3,75	2 180 4,79	7 630 1,74	6 540 17,3		*38 3420 88,44	3 270 83
130 G258 G319	S.O. 61 M	k 20. 2. 67	9,95 114	1 99 145	45 4478 4,48	4 398 3,89	7 697 2,30	8 796		*23 2289	12 1194
131 G294	S.A. 61 M	l 10. 3. 68	10,77 215 142	2 215 142	27 2908 6,15	4 431 3,30	7 754 3,27	4 431		4 431	*52 5600
132 G334	S.H. 57 F	k 16. 5. 69	6,99 107	2 140 164	45 3146 4,35	3 210 4,45	7 489 2,11	6 419		*32 2237	5 350

Tabelle 10.12. Urmaterial

Ifd. Nr.	Name Alter sex	Dat.d. Blutabn.	GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	β ₁	β ₂	ε ₁	ε ₂
			rel.% → abs. →								
EwL. Nr.			Cl	Na	K	Ca	Mg	Na z	K z	Mg z	
133 G116	S.M. 63 M	k 21.10. 64	10,90 103	1 109 148	29 3161 4,90	4 436 5,78	4 436 2,57	7 763		2 218	*53 5777
134 G212	S.A. 60 M	k 11. 7. 66	11,54 101	1,5 173 134	46,5 5366	3 346 4,62	6 692 2,37	8 923		5 577	*30 3462
135 G226	S.T. 68 F	l 20. 7. 66	14,09 110	2 282 129	20 2818 4,75	2 282 4,46	3 423 2,01	6 845		*43 6059	24 3382
136 G233	S.Y. 61 -	l 1. 6. 66		- 157	46	5 3,89	9 2,86	9,5		30,5	
137 G211	S.J. 71 M	l 24. 3. 66	11,50 115 115	1 115 154	40 4600	11 1265 4,71	13 1495 2,06	9 1035		9 1035	*17 1955
138 G332	S.R. 64 M	k 8. 5. 69	7,21 103	2 144 160	63 4542 4,35	4 288 4,55	7 505 2,09	7 505		*10 721	7 505
139 G188	S.K. 73 M	k 12.12. 69	6,62 110	2 132 144,5	54 3575 4,07	4 264 4,73	4 264 2,03	10 662		*20 1324	6 397
140 G208	S.A. 69 M	k 11. 1. 66	7,58 98	2 152 124	46 3487 4,03	3 227 4,13	6 455 2,13	8 606		*29 2198	6 455
141 G210	V.A. 86 M	k - 66	10,28 107	1 103 129	40 4112 3,80	3 308 4,71	6 617 2,33	7 720		6 617	*37 3804
142 G261	W.J. 69 M	l 6. 3. 67	7,91 105	- 123	36 2848 4,80	9 712 4,87	11 870 2,06	14 1107		*25 1978	5 396
143 G323	W.Y. - M	k 11. 2. 69	6,85 105	2 137 149	59 4042 3,60	4 274 4,50	6 411 1,92	7 480		10 685	*12 822
144 G127	Z.B. - M	k - 64	10,3 122	1 104 158	31 3209 4,66	2 207 5,36	4 414 1,86	13 1346		16 1656	*33 3416

Tabelle 10.13. Urmaterial

Lfd. Nr.	Name Alter		GE	Prä	Alb	a ₁	a ₂	β ₁	β ₂	ε ₁	ε ₂
EwL. Nr.	sex	Dat.d. Blutabn.	rel.% →								
			abs. →								
			Cl	Na	K	Ca	Mg	Na z	K z	Mg z	
145	Z.F.	k	10,76	1	30	4	6	7		*52	
	62	29. 8.		108	3228	430	646	753		5595	
G220	F	69	110	148	4,22	4,54	1,96				
146	Z.L.	k	7,50	-	40	4	10	10		16,9	19,1
	63	21. 2.			3000	300	750	750		1268	1433
G238	M	63	123	155	4,08	4,39	2,33				

6.2. HÄUFIGKEITSVERTEILUNGEN UND STATISTISCHE KENNZAHLEN

Legende zu den Tabellen 11. bis 20.

O b e r e H ä l f t e : Häufigkeitsverteilungen der klassifizierten Meßdaten der untersuchten Größe bei den verschiedenen Paraproteinämiegruppen. - Bis auf die Tabellen mit dem M-Gradienten und der Altersverteilung wurden außerdem in die Tabellen die Grenzen des jeweiligen Normalwertbereiches eingezeichnet, sowie die Summe der Werte (in Kästchen), die im Normbereich, darunter oder darüber liegen.

U n t e r e H ä l f t e : Statistische Kennzahlen, errechnet aus ungruppierten Daten. - Es bedeuten:

b	= Klassenbreite;
$x_{\max}, x_{\min}$	= Extremwerte;
n	= Fallzahl;
$\bar{x}$	= arithmetisches Mittel;
s	= Standardabweichung;
$V(\%)$	= Variationskoeffizient in %;
$s_{\bar{x}}$	= Standardabweichung des arithmetischen Mittels;
R/s	= Quotient aus Spannweite und Standardabweichung.

Falls der R/s -Quotient unterstrichen ist, so bedeutet der am rechten oder linken Ende des Striches angebrachte volle oder leere Kreis eine Überschreitung des 5%- oder 2,5%-Schrankenwertes der Tabelle 72, SACHS (1972) 3. Auflage, die die kritischen Grenzen des R/s -Quotienten enthält, in der durch den Kreis angegebenen Richtung.

obere Klassengrenze mval/l	IgM	IgA	IgG	Myelom	Paraprot. (total)
3,20	1	2	4	6	7
3,45		1	2	3	3
3,70	1	1	2	3	4
3,95	2	2	6	8	10
4,20	2 14	5 14	10 42	15 56	17 70
4,45	7	3	13	16	23
4,70	5	8	21	30	35
4,95	4 10	4 17	16 39	22 61	26 71
5,20	2	5	4	11	13
5,45			3	3	3
5,70	0	1 1	2	1 4	1 4
5,95			1	1	1
6,20			1	1	1
6,45				1	1
b	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
$x_{\max}$	5,10	5,65	6,03	6,34	6,34
$x_{\min}$	3,05	3,10	3,00	3,00	3,00
n	24	32	83	121	145
$\bar{x}$	4,38	4,42	4,42	4,46	4,45
s	0,466	0,597	0,563	0,591	0,571
V(%)	10,6	13,5	12,7	13,2	12,8
$s_{\bar{x}}$	0,095	0,105	0,062	0,054	0,047
R/s	4,400	4,272	5,379	5,654	5,847
Schiefte, a_3				-0,179	-0,216
Wölbung, a_4				0,906	1,001

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Serumkonz. von Calcium

obere Klassengrenze mval/l	IgM	IgA	IgG	Myelom	Paraprot. (total)
90		3	1	4	4
93		1	2	3	3
96	1 1	4	5	2 9	3 10
99	96		2	2	2
102	5 16	3 16	13 49	16 68	21 84
105	4	2	10	14	18
108	4	5	12	17	21
111	3	6	12	19	22
114	111	3	5	13	16
117	2 8	2 12	6 19	8 33	10 41
120	3	1	2	3	6
123		1	2	3	3
126		2	2	4	4
129			1	1	1
132			1	1	1
b	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
$x_{\max}$	118,00	124,00	130,00	130,00	130,00
$x_{\min}$	96,00	87,00	90,00	87,00	87,00
n	25	32	73	110	135
$\bar{x}$	108,04	107,97	107,85	107,92	107,93
s	6,522	9,429	8,274	8,434	8,098
V(%)	6,0	8,7	7,7	7,8	7,5
$s_{\bar{x}}$	1,304	1,667	0,968	0,804	0,697
R/s	<u>3,373</u>	3,924	4,834	5,098	5,310
Schiefte, a_3				0,090	0,094
Wölbung, a_4				0,340	0,336

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Serumkonz. von Chlorid

obere Klassengrenze mval/l	IgM	IgA	IgG	Myelom	Paraprot. (total)					
120		1	1	2	2					
123			2	2	2					
126		1	1	2	2					
129			4	4	4					
132		1	2	4	4					
135	1	0	3	5	8	17	11	23	12	23
138	2	3	3	7	9					
141	6	9	5	14	20					
144	6	5	9	16	22					
147	4	22	3	26	9	40	13	71	17	93
150	3	5	13	19	22					
153	2		9	9	11					
156	1	3	1	1	5	22	6	23	7	26
159			6	6	6					
162			1	1	1					
165			1	1	1					
b	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0					
x _{max}	155	156	164	164	164					
x _{min}	135	118	119	118	118					
n	25	32	79	117	142					
$\bar{x}$	143,88	140,73	144,17	143,06	143,21					
s	5,019	7,401	9,801	9,133	8,544					
v(%)	3,5	5,3	6,8	6,4	6,0					
$s_{\bar{x}}$	1,004	1,308	1,103	0,844	0,717					
R/s	3,984	5,161	4,591	5,059	5,407					
Schiefé, a ₃				-0,393	-0,411					
Wölbung, a ₄				-0,079	-0,204					

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Serumkonz. von Natrium

obere Klassengrenze mval/l	IgM	IgA	IgG	Myelom	Paraprot. (total)
2,95		1		2	2
3,20			1	1	1
3,45			2	2	2
3,70	3	2	5	7	10
3,95	3	3	10	14	17
4,20	4	5	12	18	22
4,45	3	4	15	19	22
4,70	3	4	14	20	23
4,95	18	21	57	82	100
5,20	4	3	8	12	16
5,45	4	4	8	12	16
5,70		5	3	9	9
5,95		1	2	3	3
6,20	1	5	4	10	11
b	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
$x_{\max}$	5,55	5,23	6,15	6,15	6,15
$x_{\min}$	3,50	2,85	3,03	2,80	2,80
n	22	29	71	106	128
$\bar{x}$	4,32	4,38	4,28	4,30	4,30
s	0,505	0,600	0,519	0,557	0,546
V(%)	11,7	13,7	12,2	13,0	12,7
$s_{\bar{x}}$	0,108	0,111	0,062	0,054	0,048
R/s	4,063	3,965	6,007	6,015	6,130
Schiefte, a_3					
Wölbung, a_4				0,112	0,157
				0,441	0,371

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Serumkonz. von Kalium

obere Klassengrenze mval/l	IgM	IgA	IgG	Myelom	Paraprot. (total)
0,95			1	1	1
1,05					
1,15			2	2	2
1,25					
1,35			3	3	3
1,45		1	2	3	3
1,55					
1,65		2	1	4	4
1,75	1,8	2 3	3 10	7 21	10 32
1,85		4 7	10 18	22	
1,95		3 8	12 21	24	
2,05		1 3	10 13	14	
2,15	2,2	4 11	4 19	12 42	17 66
2,25		1 2	3 7	8	
2,35		1 6	6 6	7	
2,45		4 10	1 4	17 18	8 28
2,55		2 1	1 1	3	
2,65		1 1	1 1	2	
2,75		1		1	
2,85					
2,95			3	3	3
3,45			2	2	2
b	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
$x_{\max}$	2,75	2,19	3,45	3,45	3,45
$x_{\min}$	1,71	1,45	0,91	0,91	0,91
n	24	30	80	116	140
$\bar{x}$	2,13	1,88	2,01	1,97	2,00
s	0,309	0,176	0,426	0,371	0,366
V(%)	14,5	9,4	21,2	18,9	18,3
$s_{\bar{x}}$	0,063	0,032	0,048	0,034	0,031
R/s	3,368	4,199	5,961	6,837	6,943
Schiefte, a_3	●		○	○	○
Wölbung, a_4				1,835	1,399

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Serumkonz. von Magnesium

Parapro- teinämie- typ	lfd.Nr.	mval/l		
		Natrium	Kalium	Magnesium
B-J	2	14,1	93,0	6,10
IgA	45	20,0	89,8	5,39
	49	16,3	91,2	6,10
	52	21,1	96,4	5,55
	53	16,6	94,5	5,26
IgG	74	18,2	92,6	5,09
	81	15,6	89,7	5,67
	89	19,1	91,7	3,85
	91	20,2	91,7	6,81
	92	20,0	87,3	4,23
	97	19,2	82,4	4,60
	126	15,7	100,7	5,32
	129	17,3	88,4	4,83

Kennzahlen der Erythrozyten-Konzentr. (mval/l)			
von:			
	Natrium	Kalium	Magnesium
$x_{\max}$	21,10	100,7	6,81
$x_{\min}$	14,10	82,4	3,85
n	13	13	13
$\bar{x}$	17,95	91,5	5,29
s	2,173	4,449	0,805
$s_{\bar{x}}$	0,603	1,234	0,223
V(%)	12,1	4,9	15,2
R/s	3,219	<u>4,113</u>	3,677

Tabelle 16: Elektrolytkonzentrationen in den Erythrozyten (mval/l) von 13 Myelompatienten. Diese Tabelle ist als Ergänzung zu den Tabellen 10.1. - 10.13. zu verstehen, aus denen die Einzeldaten entnommen worden sind, um sie hier als Übersicht darzustellen. Wegen der geringen n-Zahl wurde auf eine Klassifizierung mit Häufigkeitsverteilung verzichtet. Daher fehlt auch in der unteren Hälfte die Angabe der Klassenbreite "b".

obere Klassengrenze g/100ml	IgM	IgA	IgG	Myelom	Paraprot. (total)
5,5	1				1
6,1	1	2	1	4	5
6,7	2	2	8	12	14
7,3	4	3	10	13	17
7,9	2	6	12	18	20
8,5	3	3	10	14	17
9,1	3	2	10	13	16
9,7	2	4	3	7	9
10,3	2	2	5	7	9
10,9	1	3	8	11	12
11,5		1	4	5	5
12,1		3	2	5	5
12,7		1		1	1
13,3	1		1	2	3
13,9					
14,5	1		2	2	3
b	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
$x_{\max}$	14,43	12,21	14,30	14,30	14,43
$x_{\min}$	5,07	5,66	5,60	5,60	5,07
n	23	32	76	114	137
$\bar{x}$	8,41	8,82	8,71	8,71	8,66
s	2,210	1,845	1,861	1,883	1,936
V(%)	26,3	20,9	21,4	21,6	22,4
$s_{\bar{x}}$	0,461	0,326	0,213	0,176	0,165
R/s	4,235	3,551	4,675	4,620	4,834
Schiefte, a_3				0,701	0,758
Wölbung, a_4				-0,027	0,182

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der Serumkonz. von Gesamteiweiß

obere Klassengrenze mg/100ml	I _G M	I _G A	I _G G	Myelom	Paraprot. (total)
2200		1		1	1
2400			1	1	1
2600					
2800	1	1	3	4	5
3000	1	1	3	4	5
3200		1	3	4	4
3400	1	3	5	8	9
3600		2	10	12	12
3800	1 4	5 14	6 31	11 45	12 49
4000	3	3	6	9	12
4200	1	2	5	7	8
4400	2 10	3 12	2 34	6 48	8 58
4600	2	3	11	15	17
4800	1		3	3	4
5000	1		2	2	3
5200			2	2	2
5400			1	1	1
5600		1		1	1
5800			1	1	1
6000			1	1	1
6200			1 1	2	2
6400		1	1	2	2
b	200	200	200	200	200
x _{max}	4989,4	6390,0	6270,8	6390,0	6390,0
x _{min}	2640,2	2178,0	2284,8	2178,0	2178,0
n	14	27	66	95	109
$\bar{x}$	3963,4	3870,8	3948,7	3934,6	3938,3
s	662,4	830,7	794,0	794,9	776,4
V(%)	16,7	21,5	20,1	20,2	19,7
s $\bar{x}$	177,0	159,9	97,7	81,6	74,4
R/s	3,546	5,070	5,020	5,299	5,425
Schiefte, a ₃				0,545	0,466
Wöbung, a ₄				0,707	0,690

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der abs. Serumkonz. von Albumin

obere Klassengrenze mg/100 ml	IgM	IgA	IgG	Myelom	Paraprot. (total)
600	2	1		1	3
1000	4	3	6	9	13
1400	2	4	11	15	17
1800		4	15	19	19
2200	2	4	10	14	16
2600	1	4	11	16	17
3000	4	2	2	5	9
3400	2	1	3	4	6
3800	1	1	5	6	7
4200		1	3	4	4
4600	2				2
5000	1		2	2	3
5400		1		1	1
5800		1	3	5	5
6200		1	2	3	3
6600					
7000		2		2	2
7400		1	1	2	2
7800					
8200			1	1	1
8600	1				1
b	400	400	400	400	400
$x_{\max}$	8369,4	7026,9	8165,3	8165,3	8369,4
$x_{\min}$	489,3	396,0	721,0	396,0	396,0
n	22	31	75	109	131
$\bar{x}$	2535,6	2772,5	2488,8	2599,3	2588,6
s	1860,8	1932,8	1550,8	1669,4	1695,7
V(%)	73,4	69,7	62,3	64,2	65,5
$s_{\bar{x}}$	396,7	347,1	179,1	159,9	148,2
R/s	4,235	3,431	4,80	4,654	4,702
Schiefte, a_3		0		1,327	1,327
Wölbung, a_4				1,039	1,327

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung der abs. Serumkonz. des M-Gradienten

obere Klassengrenze Jahre	IgM	IgA	IgG	Myelom	Paraprot. (total)
28		1		1	1
33					
38			2	2	2
43	2		3	4	6
48	2	3	1	4	6
53	4	1	5	6	10
58	1	1	12	13	14
63	3	7	23	34	37
68	3	3	9	13	16
73	6	8	9	17	23
78	2	2	4	6	8
83		1	6	7	7
88	1		3	3	4
b	5	5	5	5	5
$x_{\max}$	85	80	87	87	87
$x_{\min}$	41	26	33	26	26
n	24	27	77	110	134
$\bar{x}$	61,96	63,15	62,92	62,71	62,57
s	11,536	11,618	11,269	11,179	11,203
V(%)	18,6	18,4	17,9	17,8	17,9
$s_{\bar{x}}$	2,355	2,236	1,284	1,066	0,968
R/s	3,814	<u>4,648</u>	4,792	5,457	5,449
Schiefte, a_3				-0,374	-0,324
Wölbung, a_4				0,624	0,279

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung des Alters der Patienten
z.Zt. der Blutabnahme

7. L I T E R A T U R

1. ADAMS W. S., E.L. ALLING and J.S. LAWRENCE:
Multiple myeloma: its clinical and laboratory diagnosis with emphasis on electrophoretic abnormalities.
Am. J. Med. 6 (1949) 141; zit.nach 87.
2. ALCOCK N.W., J. MAC INTYRE and I. RADDE:
Concentration of magnesium in human plasma or serum.
Nature 206 (1965) 89.
3. ALLARD C.A. and C. LEFEBVRE:
Blood calcium in multiple myeloma.
Canadian M.A.J. 62 (1950) 284; zit.nach 24.
4. ALLEN A.C.:
The kidney. Medical and surgical diseases.
Grune and Stratton, New York (1962), zit.
nach 60.
5. BARTER F.C. and W. BAUER:
In:
CECIL R.L., R.F. LOEB et al. (Eds.):
Osteoporosis. Textbook of medicine.
Saunders and Co., London (1955); zit.nach 34.
6. BAYRD E.D. and F.I. HECK:
Multiple myeloma, a review of 83 proved cases.
J.A.M.A. 133 (1947) 147; zit. nach 87.
7. BECKEMEIER H. und E. HANNIG:
Untersuchungen über den Serumcalciumspiegel der Ratte.
Ztschr. ges. exp. Med. 132 (1959) 27.
8. BENTZEL C.J., P.P. CARBONE and L. ROSENBERG:
The effect of prednisone on calcium metabolism and Ca^{47} kinetics in patients with multiple myeloma and hypercalcemia.
J.Clin.Invest. 43 (1964) 2132; zit.nach 120.
9. BERGMAN et al.:
Plasma-sodium levels and the "protein interference effect".
Lancet 1 (1963) 892.
10. BERGSTRÖM J. and E. HULTMAN:
Normal plasma-sodium values.
Lancet 1 (1962) 1132.
11. BESSLER W.:
Die Radiostrontiumszintigraphie beim Plasmozytom.
Fortschr. Röntgenstr. 116 (1972) 64.

12. BHANDARKAR S.D. and B.E.C. NORDIN:
Brit.Med.J. 1(1962)145; zit.nach 37,85.
13. BORLE A.B.:
Der Phosphor-Kalzium-Stoffwechsel.
In:
Documenta Geigy, Acta clinica Nr. 2,
Basel (1963).
14. BROWN M. and J.D. BUTTLE:
The effect of urography on renal function
in patients with multiple myeloma.
Canad.Med.Ass.J. 91 (1964) 786.
15. BRÜDIGAM B. und J. MOELLER:
Über ein atypisches Plasmozytom mit einer
schweren Überempfindlichkeitsreaktion auf
Peraprodil.
Klin.Wschr.35 (1957) 280.
16. CARSON C.P., L.V. ACKERMANN and J.D.MALTBY:
Plasma cell myeloma. A clinical pathologic
and roentgenologic review of 90 cases.
Am.J.Clin.Path.25(1955)849; zit.nach 120.
17. CARTER N., D.CALDER, R.STEELE and D.W.SELDIN:
Effect of parathyroidectomy on calcium
excretion in normal and acidotic rats.
Clin.Reserach 10 (1962) 62.
18. COCHRAN M. and B.E.C. NORDIN:
The causes of hypocalcemia in chronic
renal failure.
Clin.Science 40 (1971) 305.
19. COHN M.:
Natural history of the myeloma.
Cold Spring Harbour Symposion on Quantita-
tive Biology. 32 (1967).
20. COURVOISIER B., B. JEANRENARD, M.JENNY und
E. JUBIN:
Klinische Diagnose der Nebenschilddrüsen-
Erkrankungen.
In:
Documenta Geigy, Acta clinica Nr. 2, Ba-
sel (1963).
21. CZITOBER H.:
Klinische Pathologie und Differentialdia-
gnose häufiger Osteopathien.
Dtsch.Med.J. 22 (1971) 285.
22. DAMMACCO F., D.TRIZIO and L.BONOMO:
A case of IgAk-mylomatosis with two
urinary Bence-Jones proteins (BJk and BJl)
and multiple chromosomal abnormalities.
Acta Haemat. 41 (1969) 309.

23. DELBARRE F.:
La maladie de Kahler. Etude clinique et
biologique.
Rev. Rhum. 16(1949)375; zit.nach 76.
24. DI GUGLIELMO R.:
I plasmocitomi.
Abruzzini Edit., Rom (1955).
25. DRIVSHOLM A.:
Myelomatosis.
Acta Med. Scand.176(1964)509; zit.nach 120.
26. DULCE H.J.:
Biochemie des Calcium-Stoffwechsels.
Mels.Med.Mitt.Heft 107 (1966).
27. ELKINTON J.R. and T.S. DANOWSKI:
The body fluids.
Williams and Wilkins Comp., Baltimore (1955);
zit.nach 82.
28. FANCONI A. and G.A. ROSE:
The ionized, complexed and proteinbound
fractions of calcium in plasma. An investi-
gation of patients with various and additio-
nal study of the role of calcium ions in the
prevention of tetany.
Quart.J.Med.(N.S.)27(1958)463; zit.nach 34.
29. FANCONI A.:
Die Calcium-Fraktion des Serums.
Mels.Med.Mitt. Heft 107 (1966).
30. FATEH-MOGHADAM A.:
Proteinanalytische- und immunologische Un-
tersuchungen bei Paraproteinämien.
Habilitationsschrift, München (1971).
31. FISCHER I.A.:
Die Wirkungsweise des Parathormons.
Schw.Med.Wschr.96 (1966) 273 und 321.
32. FLEISCH H.:
Urolithias bei Patienten mit Knochenfrak-
turen.
Mels.Med.Mitt. Heft 107 (1966).
33. FLEISCHER W. und E. FRÖHLICH:
Elektrolyt-Kompodium.
Benno Schwabe und Co., Basel/Stuttgart(1960).
34. FOURMAN P.:
Calciumstoffwechsel und Knochenkrankheiten.
Georg Thieme, Stuttgart (1963).

35. FRASER T.R.:
Proc.Roy.Soc.Med. 50 (1957)21, zit.nach 130.
36. FRICK P.G., I.R.SCHMID, H.I.KISTLER and
W.H.HITZIG:
Hyponatriemia associated with hyperprotein-
emia in multiple myeloma.
Helv.Med.Acta 33(1966) 317.
37. GEIGY J.R. (Hrsg.):
Wissenschaftliche Tabellen.
Basel (1968); 1. revidierter Nachdruck (1969).
38. GREISHEIMER E.M., O.H. JOHNSON and M. RYAN:
Am.J.Med.Sci. 177 (1929) 704; zit.nach 7.
39. GRIENT VAN DER A.J. and E.J. EBELS:
A patient with atypical multiple myeloma.
Acta Med.Scand. 445 (1966) 216.
40. GUTMAN A.B., T.L. TYSON and E.B. GUTMAN:
Serum calcium, inorganic phosphorus and
phosphatase activity in hyperparathyroidism,
Paget's disease, multiple myeloma and neo-
plastic diseases of the bones.
Arch.Int.Med.57(1936)379; zit.nach 111.
41. GUTMAN A.B. and E.B. GUTMAN:
Calcium-protein relation in hyperproteinemia:
Total and diffusible serum calcium in lympho-
granuloma iniquinale and myeloma.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 35(1936/37) 511;
zit.nach 80.
42. GUTMAN A.B.:
The transport of calcium in plasma.
Trans.Fifth Conf.on Metabolic Interrelations.
Josiah Macy Foundation (1953)262; zit.nach 34.
43. HAAS H.G.:
Knochenstoffwechsel und Parathyreoidea-Er-
krankungen.
Georg Thieme, Stuttgart (1966) 38 u. 138.
44. HAAS H.G.:
Skelet und Mineralstoffwechsel.
In:
SIEGENTHALER W. (Hrsg.):
Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme, Stuttgart (1970) 861.
45. HAAS H.G., M.A. DAMBACHER und A.J. OLAH:
Calcitonin.
Internist 12 (1971) 205.
46. HAFERKAMP O., D. SCHLETTWEIN-GSELL, H.G.SCHWICK
and K. STÖRIKO:
Serum protein in an aging population with

particular reference to evaluation of immunoglobulins and antibodies.
Gerontologia 12 (1966) 30.

47. HAHN E.:
Beitrag zum Magnesiumstoffwechsel: Magnesiumbestimmung mit der Atomabsorption in Serum, Erythrozyten und Harn bei gesunden und kranken Personen.
Inaugural-Dissertation, Hamburg (1971).
48. HEALY J.K.:
Acute oliguric renal failure associated with multiple myeloma, report of three cases.
Brit.Med.J. 1 (1963) 1126.
49. HEGGLIN R.:
Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Georg Thieme, Stuttgart (1969).
50. HEINTZ R.:
Nierenfibel.
Georg Thieme, Stuttgart (1964).
51. HENRARD J.-C.:
Les hypercalcémies.
II. Etiologie. Formes infantiles.
Presse méd. 79 (1971) 2285.
52. HEUCHEL G.:
Die Niere bei chronischer Pathoproteinämie.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.66 (1961) 858;
zit. nach 76.
53. HINSBERG K. und K. LANG:
Medizinische Klinik.
Urban und Schwarzenberg, München (1957).
54. HOOGSTRATEN B., J. COSTA, J. CUTTNER, R.J.FORCIER,
L.A. LEONE, J.B.HARLEY and O.J.GLIDEWELL:
Intermittent Melphalan therapy in multiple Myeloma.
J.A.M.A. 209 (1969) 251.
55. JAINKE K., W. SCHOLTAN und F. HEINZLER:
Die Viskosität von Seren und isolierten Serumproteinen bei Makroglobulinämien und anderen Dys- und Paraproteinämien;
In 102.
56. JESSERER H.:
Osteoporose.
Erich Blaschker, Berlin (1963).
57. JESSERER H.:
Knochenkrankheiten.
Urban und Schwarzenberg, München (1971).
58. JOSEPHSON B. und G. DAHLBERG:
Scand.J.Clin.Lab.Invest.4(1952)216; zit.nach 53.

- 58a. KAPPELER R., A. KREBS und G. RIVA:
Klinik der Makroglobulinämie Waldenström.
Beschreibung von 21 Fällen und Übersicht
über die Literatur.
In RIVA G. (Hrsg.) Nr. 102
59. KAUFMANN W.:
Beitrag zur Polyätiologie renaler Insuffi-
zienz bei Plasmozytom.
Ztschr.Klin.Med.158(1965)519; zit.nach 60.
60. KAUFMANN W.:
Differentialdiagnose der Niereninsuffizienz
bei multiplem Myelom (Plasmozytom).
Dtsch.Med.Wschr. 94 (1969) 965.
61. KETTLER L.-H.:
Lehrbuch der speziellen Pathologie.
VEB Gustav Fischer, Jena (1970).
62. KÖRTGE P., J. DAUGS und M. KESSEL:
Die Niere bei Erkrankungen des paraprotein-
bildenden lymphoreticulären Systems.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 49(1965) 192; zit. nach 76.
63. KROKOWSKI E.:
Die röntgenologische Bestimmung des Knochen-
Calciums und Mikroradiographie.
Mels. Med. Mitt. Heft 107 (1966).
64. KYLE R.A., L. HERBER, B.L. EVATT and C.W.HEATH jr.:
Multiple myeloma: a community cluster.
J.A.M.A. 213 (1970) 1339.
65. LAMERZ R., A. FATEH-MOGHADAM, M.KNEDEL und
D. MENSING:
Über das Bence-Jones Plasmozytom.
Mchn. Med. Wschr. 110 (1968) 2427.
66. (Leading articles):
Calcium and phosphate in renal failure.
Brit. Med. J. 2 (1971) 725.
67. LICHTENSTEIN L. and H.L. JAFFE:
Multiple myeloma. A survey based on 35 cases,
18 of which came to autopsy.
Arch.Path. 44 (1947) 207; zit.nach 87.
68. LLOYD H.M. and G.A. ROSE:
Ionised, protein-bound and complexed calcium
in the plasma in primary hyperparathyroidism.
Lancet 2 (1958) 1258; zit.nach 80.
69. MAC GREGOR J. and B.E.C. NORDIN:
Equilibration studies with human bone powder.
II. The role of the carbonate ion.
J.Biol.Chem.237(1962) 2704; zit.nach 85.

70. MAC INTYRE I.:
Flame photometry.
Adv.Clin.Chem. 4(1961) 1.
71. MANDEMA E.:
Over het multipel myeloom, het solitaire
plasmocytoom en de macroglobulinaemie.
Dijkstra's Drukkerij, Groningen N.V.
(1956); zit. nach 120.
72. MERCK E.:
Klinisches Labor.
Darmstadt (1970).
73. MERIGAN T.C.jr. and R.E. HAYES III.:
Treatment of hypercalcemia in multiple
myeloma.
Arch.Intern.Med. 107 (1961) 389.
74. MICHOT F.:
Beitrag zum Problem des Plasmozytoms ohne
Paraproteine.
Dtsch. Med. Wschr. 43 (1968) 2072.
75. MILHAUD G. and J. BOURICHON:
Ca⁴⁵ study of the calcium metabolism in man.
Hyperparathyroidism and hypoparathyroidism.
C.R.Acad.Sci. 258 (1964) 3398; zit. nach 112.
76. MOELLER J.:
Niere bei Tumoren und Blutkrankheiten.
In:
SCHWIEGK H. (Hrsg.):
Handbuch der inneren Medizin.
Springer, Berlin Bd. 8/3 (1968) 178.
77. MORELL A., F. SKVARIL, H.P. RÜST, G.A. SPENGLER,
K. BRUNNER und S. BARANDUN:
Zur Prognose des multiplen Myeloms.
Schw. Med. Wschr. 100 (1970) 1990.
78. MORVAY E.:
Osteoporose und diffuse Plasmozytose.
Fortschr. Röntgen. 73 (1950) 349.
79. MÜLLER J. und R. SCHENK:
Knochenstruktur und Knochenumbau.
Mels. Med. Mitt. Heft 107 (1966).
80. MYERS W.P.L.:
Studies of serum calcium regulation.
Adv. Int. Med. 11 (1962) 163.
81. NEUMAN W.F. and M.W. NEUMAN:
Chemical dynamics of bone mineral.
Univ. Chicago Press, Chicago(1958); zit.nach 80.

82. NIEPMAN W.:
Experimentelle Untersuchungen zur intestinalen Calcium Resorption in Abhängigkeit von der Magenazidität beim Menschen.
Klin.Wschr. 39 (1961) 1064.
83. NORDENSON N.G.:
Myelomatosis: A clinical review of 310 cases.
Acta Med. Scand. 445 (1966) 178.
84. NORDIN B.E.C.:
Biochemical aspects of parathyroid function and of hyperparathyroidism.
Adv. Clin. Chem. 4 (1961) 275.
85. NORDIN B.E.C.:
Osteomalazie und Osteoporose.
In:
Documenta Geigy, Acta clinica Nr.2, Basel (1963).
86. NORDIN B.E.C.:
Osteoporose.
Mels.Med.Mitt.Heft 107 (1966).
87. OLMER J., M.MONGIN, R. MURATORE et D.DENIZET:
Myélome, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines.
Masson und Cie., Paris (1961).
88. PARLIER R., D. HIOCO et R. LEBLANC:
Le métabolisme du magnésium et ses rapports avec celui du calcium I.
A propos d'une étude des bilans magnésiens chez l'homme normal, dans les ostéopathies et les néphropathies.
Rev.Franc.Endocr.Clin.4 (1963)93; zit.nach 109.
89. PFLEIDERER T.:
Der normale Kaliumgehalt menschlicher Thrombocyten und seine Bedeutung bei der sogenannten "Pseudohyperkaliämie".
Klin.Wschr.42 (1964) 640.
90. PFORDTE K. und W. PONSOLD:
Beitrag zur Analytik des Calciums im Blutserum. II.Mitteilung, eine einfache flammenphotometrische Methode.
Ztschr.ges.exp.Med. 132 (1960) 479.
91. PIPER W.:
Krankheiten der Knochen.
In:
SCHETTLER G. (Hrsg.):
Innere Medizin 2
Georg Thieme, Stuttgart (1970).

92. PLIMPTON C.H. and A. GELLHORN:
Hypercalcemia in malignant disease without
evidence of bone destruction.
Am.J.Med. 21 (1956) 750; zit.nach 80.
93. PRASAD A., E.B. FLINK and R. MC COLLISTER:
Ultrafiltration studies on serum magnesium
in normal and diseased states.
J.Lab. Clin.Med.58 (1961) 531.
94. PRUDEN E.L., R. MEIER and D. PLAUT:
Comparison of serum magnesium values by photo-
metric, fluorometric, atomic absorption and
flame emission methods.
Clin.Chem. 12 (1966) 613.
95. RAMSBOTT C., H. GERHARTZ und P. OBRECHT:
Zur Lebenserwartung unbehandelter und be-
handelter Plasmozytomkranker.
Blut 14 (1967) 217.
96. REES E.D. and W.H. WAUGH:
Factors in the failure of multiple myeloma.
Arch.Intern.Med. 116 (1965) 400.
97. REMY D.:
Das multiple Myelom.
Tägl. Prax. 9 (1968) 485.
98. REUBI F.:
Nierenkrankheiten.
H. Huber, Bern (1960).
99. RICHTERICH R.:
Klinische Chemie.
Akademische Verlagsges., Frankfurt a.M.(1968).
100. RIECKER G.:
Über den intrazellulären Wasser- und Elektro-
lytstoffwechsel. Untersuchungen an Erythro-
zyten.
I. Mitteilung: Methodik. Trink- und Durstversuch.
Salzentzug und Salzzufuhr.
Klin.Wschr. 35 (1957) 1158.
101. RIECKER G. und M. v. BUBNOFF:
Die intrazelluläre Plasmamenge im Erythro-
zytensediment. Untersuchungen zur Frage des
Plasmafehlers bei der chemischen Analyse von
Erythrocyten.
Ztschr.ges.exp.Med. 132 (1959) 102.
102. RIVA G. (Hrsg.):
Makroglobulinämie Waldenström.
Benno Schwabe und Co., Basel (1958).

103. ROSEN S., S. CORTELL, M.M. ADNER, N.M. PAPADO-
POULOS and K.G. BARRY:
Multiple myeloma and the nephrotic syndrome.
Am.J.Clin.Path.47 (1967) 567.
104. ROUSSELET F. et J. DURLACH:
Méthods analytiques et exploration pratique
du métabolisme du magnésium en clinique
humaine.
1.Int. Symposion über den Magnesiummangel in
der menschlichen Pathologie, Vittel (1971).
105. SACHS L.:
Statistische Auswertungsmethoden. 3.Auflage.
Springer, Berlin (1972).
106. SARRE H.:
Nierenkrankheiten.
Georg Thieme, Stuttgart (1967).
107. SCHEIFFARTH F. und H. GÖTZ:
Leitsymptom "Paraproteinämie".
Med.Klin. 65 (1970) 1221.
108. SCHMUTZIGER P. und R. FLURY:
Störungen des Calcium- und Phosphatstoff-
wechsels beim multiplen Myelom.
Schw. Med. Wschr. 92 (1962) 1085.
109. SEELIG M.S.:
Human requirements of magnesium factors that
increase needs.
1. Int. Symposion über den Magnesiummangel
in der menschlichen Pathologie, Vittel (1971).
110. SIEBERTH H.G.:
Der Einfluß des Trapped-Plasmas auf die Be-
stimmung der intraerythrozytären Elektrolyt-
werte.
Med. Welt 22 (1971) 134.
111. SNAPPER I., L.B. TURNER and H.L. MOSCOVITZ:
Multiple myeloma.
Grune and Stratton, New York (1953).
112. SNAPPER I. and A. KAHN:
Myelomatosis: fundamentals and clinical
features.
S. Karger, Basel (1971).
113. STAIB I., M. BARNARD und H.J. STREICHER:
Über die Abhängigkeit des Kaliumspiegels im
Serum von der Thrombocytenzahl.
Chirurg 32 (1961) 453.

114. STEWART W.K., F. HUTCHINSON and L.W.FLEMING:
The estimation of magnesium in serum and
urine by atomic absorption spectrophotometry.
J. Lab. Clin. Med. 61 (1963) 858.
115. TALERMAN A.:
Clinic-pathological study of multiple myeloma
in Jamaica.
Brit.J.Cancer 23(1969)285; zit.nach 112.
116. UEHLINGER E.:
Einleitung zum Calciumsymposion,
24/25.2.1966 Kassel
In:
Mels. Med. Mitt. Heft 107 (1966).
117. VASQUEZ O.N. , K.NEWERLY, R.S.YALOW and S.A.BERSON:
J.Lab.Clin.Med.39 (1952)595; zit.nach 110.
118. WACHHOLDER K.:
Die Variabilität des Lebendigen.
Naturwisch. 39(1952)177 u.195; zit.nach 105.
119. WAGNER H.:
Präsenile Osteoporose.
Georg Thieme, Stuttgart (1965); zit.nach 126.
120. WALDENSTRÖM J.:
Diagnosis and treatment of multiple myeloma.
Grune and Stratton, New York (1970).
121. WALLACH S., J.BELLAVIA, J.SCHORR and A.SCHAFER:
Tissue distribution of electrolytes, calcium
and magnesium, in experimental hyper- and hypo-
parathyroidism.
Endocrinol.78(1966)16; zit. nach 109.
122. WALLIS W.A. und H.V. ROBERTS:
Methoden der Statistik.
Rowohlt, Reinbek (1969).
123. WALSER M.:
Ion association VI.
Interactions between calcium, magnesium,
inorganic phosphate, citrate and protein in
normal human plasma.
J.Clin. Inv. 40 (1961) 723.
124. WALSER M.:
Physicochemical state of magnesium in the
organism.
1. Int. Symposion über den Magnesiummangel
in der menschlichen Pathologie, Vittel (1971).
125. WEISSENBAACH R.I. et I.A. LIEVRE:
Sur la myélomatose décalcifiante diffuse.
Rev.Rhum. 15 (1948) 221; zit.nach 87.

126. WILLERT H.G.:
Immobilisationsosteoporose.
Mels. Med. Mitt. Heft 107 (1966).
127. WILTSHAW E.:
Extramedullary plasmacytoma.
Brit. Med. J. 2 (1971) 327.
128. WUHRMANN F. und H.H. MÄRKI:
Dysproteinämien und Paraproteinämien.
Benno Schwabe und Co., Basel (1963).
129. WYSS F., H. STUDER und J.J. STAUB:
Ektopische Hormonbildung.
Internist 12 (1971) 215.
130. ZIEGLER R.:
Parathormon, Kalzitinin und Erkrankungen
des Knochens.
Dtsch.Med.J. 22 (1971) 160.
131. ZYDEK B.:
Typisierung der Schwer- und Leichtketten
bei 826 Paraproteinämien.
Inaugural-Dissertation, München (1970).

8. L E B E N S L A U F

Am 12. Juni 1947 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Emil Trinkl und seiner Frau Charlotte, geb.ENZLER, in Nürnberg geboren.

Je vier Jahre besuchte ich die Volksschule und das Neue Gymnasium Nürnberg, anschließend bis zum Abitur 1966 den humanistischen Zweig des Wittelsbacher Gymnasiums in München.

An der Universität München studierte ich Medizin bis zum Staatsexamen im Juni 1972.

Jeweils vier Monate war ich Medizinalassistent an der chirurgischen und internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Freilassing und an der Universitäts-Frauenklinik Ulm. Seit Oktober 1973 bin ich Assistent am Pathologischen Institut des Kreiskrankenhauses Reutlingen.

